



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Fernanda Rodrigues Fonseca

**Relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study***

Florianópolis  
2020

Fernanda Rodrigues Fonseca

**Relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study***

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de doutora em Ciências Médicas  
Orientadora: Profa. Rosemeri Maurici da Silva, Dra.

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Fonseca, Fernanda Rodrigues  
Relação entre estrutura pulmonar e composição corporal  
total e segmentar em pacientes com doença pulmonar  
obstrutiva crônica acompanhados no Follow-COPD Cohort Study  
/ Fernanda Rodrigues Fonseca ; orientadora, Rosemeri  
Maurici da Silva, 2020.  
134 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós  
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Enfisema pulmonar. 3.  
Bronquite crônica. 4. Composição corporal. I. Silva,  
Rosemeri Maurici da. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas  
Novo. III. Título.

Fernanda Rodrigues Fonseca

**Relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study***

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Aline Daiane Schlindwein, Dra.  
Universidade do Sul de Santa Catarina

Profa. Yara Maria Franco Moreno, Dra.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Carlos Rodrigo Zarate Blades, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de doutora em Ciências Médicas.

---

Profa. Katia Lin, Dra.  
Coordenadora do Programa

---

Profa. Rosemeri Maurici da Silva, Dra.  
Orientadora

Florianópolis, 2020.

Este trabalho é dedicado aos meus queridos pais.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Feliciano e Maria Madalena, pelo suporte a minha educação e pelo apoio as minhas escolhas profissionais (mesmo sem a compreensão dos meus motivos). Vocês sempre serão meus principais mestres.

Aos meus irmãos, Beatriz e Leandro, pela lealdade. Vocês são parte de mim e nossa convivência me ajuda a evoluir.

Ao meu namorado, Carlos Eduardo, pelo companheirismo. Nossas renúncias não são em vão, tornam possíveis nossas conquistas.

Às amigas que foram minhas parceiras na pós-graduação (Alexânia e Roberta), àquelas que me acompanharam na graduação (Ana Carolina, Ana Paula, Barbara, Carla, Fernanda, Fernanda, Juliana, Juliana, Mariana, Naiane, Natalia, Nathalie e Vivianne), às que se “tornaram” amigas de infância (Adria, Carol, Elisa, Manoela, Mariana, Maria Júlia e Paula) e à amiga que é como uma irmã caçula (Giulia), pelas distrações. Nossas conversas mantêm minha mente sã.

Aos integrantes e ex-integrantes do *Follow-COPD Cohort Study* (Adriana, Alexânia, Ana Paula, André, Cardine, Diego, Francielle, Maria Eduarda, Marina, Milene, Thais e Valeria), pelo suporte nas coletas de dados. Vocês contribuíram para meu desenvolvimento profissional e pessoal.

À minha orientadora, Rosemeri, pela confiança depositada em mim. Seus ensinamentos e sua parceria me motivaram nesta jornada.

A todos os pacientes que participam ou participaram do *Follow-COPD Cohort Study*, por sua disponibilidade. Para mim, vocês foram muito mais que sujeitos de pesquisa.

A diversos professores que passaram pela minha vida, pelo compartilhamento de seu conhecimento. Vocês contribuíram para minha formação.

Obrigada pelo carinho de todos vocês.

“A educação é o ponto em que decidimos se amamos o mundo o bastante para assumirmos a responsabilidade por ele” (ARENDDT, Hanna).

## RESUMO

Este estudo objetivou investigar se existe relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*. Realizaram-se anamnese, aplicação da escala *Medical Research Council* modificada (mMRC) e do *COPD Assessment Test* (CAT), espirometria, absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) e tomografia computadorizada (TC) quantitativa de tórax em 38 pacientes. Observou-se que enfisema pulmonar aumenta em função de aumento em estatura e de diminuição em massa corporal (MC) e massa gorda (MG), que espessamento de parede brônquica aumenta em função de aumento em MC e MG e que aprisionamento aéreo aumenta em função de aumento em estatura, massa livre de gordura (MLG) e massa magra (MM) e de diminuição em MG. Ao comparar classes antropométricas e de composição corporal, encontrou-se, em geral, mais enfisema pulmonar em pacientes sem sobrepeso/obesidade, sem obesidade abdominal e com depleção nutricional (de MC, MLG e massa muscular), mais espessamento de parede brônquica em pacientes com sobrepeso/obesidade e mais aprisionamento aéreo em pacientes com depleção nutricional. Também se demonstraram diferenças em distribuições observada e esperada entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave (EPMG) e classificações de sobrepeso/obesidade, depleção de MLG e depleção de massa muscular. Encontrou-se, além do mais, chance de EPMG menor em pacientes com sobrepeso/obesidade e maior em pacientes com depleção de MLG e/ou massa muscular. Ademais, ao analisar a acurácia diagnóstica de classificações antropométricas e de composição corporal para a classificação de EPMG, observou-se que: as classificações de sobrepeso/obesidade e obesidade abdominal apresentaram sensibilidade (S) > especificidade (E); as classificações de depleção nutricional, em geral, apresentaram S < E; todas as classificações antropométricas e de composição corporal apresentaram valor preditivo positivo (VP+) > valor preditivo negativo (VP-); classificações de sobrepeso/obesidade e obesidade abdominal apresentaram razão de verossimilhança positiva (RV+) < 1,00 e razão de verossimilhança negativa (RV-) > 1,00; classificações de depleção nutricional apresentaram RV+ > 1,00 e RV- < 1,00. Em curvas *receiver operating characteristic* (ROC), o índice de massa corporal (IMC), o índice de massa gorda (IMG), a gordura ginoide (GG) e a razão entre massa magra apendicular ( $MM_{\text{apendicular}}$ ) e IMC apresentaram precisão moderada para o diagnóstico de EPMG. Novos pontos de corte de IMC, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular}}$ /IMC foram, então, determinados para a triagem de EPMG. Demonstraram-se diferenças em distribuições observada e esperada entre as novas classificações de IMC, GG e  $MM_{\text{apendicular}}$ /IMC e a classificação de EPMG. Houve, além disso, maior chance de EPMG em pacientes com IMC e GG menores e em pacientes com  $MM_{\text{apendicular}}$ /IMC maior que seus novos pontos de corte. Para a classificação de EPMG, as novas classificações de IMC, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular}}$ /IMC apresentaram valores de acurácia comparáveis aos maiores valores de acurácia apresentados por classificações antropométricas e de composição corporal pré-existentes. Os resultados deste estudo suportam a hipótese de existência de relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar na DPOC. Sugere-se, assim, a triagem de EPMG por meio da avaliação da composição corporal nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Enfisema pulmonar. Bronquite crônica. Composição corporal.



## ABSTRACT

This study aimed to investigate whether there is a relationship between pulmonary structure and total and segmental body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) followed in the Follow-COPD Cohort Study. Anamnesis, application of the modified Medical Research Council scale (mMRC) and COPD Assessment Test (CAT), spirometry, dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative computed tomography (CT) of the chest were performed in 38 patients. It was observed that pulmonary emphysema increases due to the increase in height and the decrease in body mass (BM) and fat mass (FM), that bronchial wall thickening increases due to the increase in BM and FM and that air trapping increases due to the increase in height, fat-free mass (FFM) and lean mass (LM) and the decrease in FM. When comparing anthropometric and body composition classes, in general, more pulmonary emphysema was found in patients without overweight/obesity, without abdominal obesity and with nutritional depletion (of BM, FFM and muscle mass) as well as more bronchial wall thickening in patients with overweight/obesity and more air trapping in patients with nutritional depletion. Differences in observed and expected distributions between the more severe pulmonary emphysema (MSPE) classification and the classifications of overweight/obesity, FFM depletion and muscle mass depletion have also been demonstrated. A lower chance of MSPE in patients with overweight/obesity and a greater chance of MSPE in patients with depletion of FFM and/or muscle mass were also found. In addition, when analyzing the diagnostic accuracy of anthropometric and body composition classifications for the MSPE classification, it was observed that: the classifications of overweight/obesity and abdominal obesity showed sensitivity (Se) > specificity (Sp); the classifications of nutritional depletion, in general, presented Se < Sp; all anthropometric and body composition classifications showed positive predictive value (PV+) > negative predictive value (PV-); classifications of overweight/obesity and abdominal obesity showed a positive likelihood ratio (LR+) < 1.00 and a negative likelihood ratio (LR-) > 1.00; classifications of nutritional depletion showed LR+ > 1.00 and LR- < 1.00. In receiver operating characteristic curves (ROC), body mass index (BMI), fat mass index (FMI), gynoid fat (GF) and ratio between appendicular lean mass ( $LM_{\text{appendicular}}$ ) and BMI showed moderate accuracy for the diagnosis of MSPE. New cutoff points for BMI, FMI, GF and  $LM_{\text{appendicular}}/BMI$  were then determined for the screening of MSPE. Differences in observed and expected distributions were demonstrated between the new classifications of BMI, GF and  $LM_{\text{appendicular}}/BMI$  and the MSPE classification. There was also a greater chance of MSPE in patients with BMI and GF lower than and in patients with  $LM_{\text{appendicular}}/BMI$  greater than their new cutoff points. For the MSPE classification, the new BMI, FMI, GF and  $LM_{\text{appendicular}}/BMI$  classifications showed accuracy values comparable to the highest accuracy values presented by pre-existing anthropometric and body composition classifications. The results of this study support the hypothesis that there is a relationship between pulmonary structure and total and segmental body composition in COPD. It is suggested, then, the screening of MSPE through the assessment of body composition in these patients.

**Keywords:** Pulmonary emphysema. Chronic bronchitis. Body composition.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Resposta imunológica pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica	32
Figura 2 – Características antropométricas e de composição corporal de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	102
Figura 3 – Características de estrutura pulmonar de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	104
Figura 4 – Magnitude de associação entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	105
Figura 5 – Magnitude de associação entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal conforme a classificação de adequação de massa corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	111
Figura 6 – Comparações de parâmetros de estrutura pulmonar em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	114
Figura 7 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	120
Figura 8 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	122
Figura 9 – Precisão diagnóstica de parâmetros antropométricos e de composição corporal para enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	123
Figura 10 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	124
Figura 11 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	125

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de limitação ao fluxo aéreo .....	28
Quadro 2 – Classificação de sintomas/risco de exacerbação .....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	84
Tabela 2 – Características antropométricas e de composição corporal de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	85
Tabela 3 – Características de estrutura pulmonar de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	87
Tabela 4 – Magnitude de associação entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	88
Tabela 5 – Comparações de parâmetros de estrutura pulmonar em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	92
Tabela 6 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	95
Tabela 7 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	96
Tabela 8 – Acurácia diagnóstica de classificações antropométricas e de composição corporal para a classificação de enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	97
Tabela 9 – Precisão diagnóstica de parâmetros antropométricos e de composição corporal para enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	98
Tabela 10 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	99
Tabela 11 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no <i>Follow-COPD Cohort Study</i> .....	100

Tabela 12 – Acurácia diagnóstica de novas classificações antropométricas e de composição corporal para a classificação de enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study* ..... 101

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A: acurácia

AAC: área abaixo da curva

AAT:  $\alpha 1$  antitripsina

ABA<sub>inspiração</sub>: área de baixa atenuação em inspiração  $\leq 950$  UH

ABA<sub>expiração</sub>: área de baixa atenuação em expiração  $\leq -856$  UH

APS1: área da parede da via aérea do brônquio segmentar S1 direito

ASHT: *American Society of Hand Therapists*

ATS: *American Thoracic Society*

AVD: atividades de vida diária

AWGS: *Asian Working Group for Sarcopenia*

BD: broncodilatador

CAT: *COPD Assessment Test*

CCQ: *Clinical COPD Questionnaire*

CCS: Centro de Ciências da Saúde

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CEPSH: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CLI: célula linfóide inata

CMO: conteúdo mineral ósseo

COMCOLD: índice *COMorbidities in Chronic Obstructive Lung Disease*

COPD-CS: *COPD Comorbidity Score*

COPDGene: estudo *COPD Genetic Epidemiology*

COTE: *COPD Specific Comorbidity Test*

CVF: capacidade vital forçada

DALY: *disability-adjusted life years*

DAMP: padrões moleculares associados a danos

DLCO: capacidade de difusão de monóxido de carbono

DMO: densidade mineral óssea

DNA: ácido desoxirribonucleico

DNC: doenças não comunicáveis

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica

DXA: absorciometria por dupla emissão de raios X

E: especificidade

EA: fenótipo “doença mista”

Ea: fenótipo “enfisema pulmonar-dominante”

eA: fenótipo “doença de vias aéreas-dominante”

ea: fenótipo “doença leve”

ECLIPSE: estudo *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints*

ECO: ecocardiograma bidimensional com *doppler*

EPMG: enfisema pulmonar mais grave

ERO: espécies reativas de oxigênio

ERS: *European Respiratory Society*

EWGSOP: *European Working Group on Sarcopenia in Older Persons*

F+: falso positivo

F-: falso negativo

FNIH: *Foundation for the National Institutes of Health*

GA: gordura androide

GBD: estudo *Global Burden of Disease*

GG: gordura ginoide

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

GST: glutationa S transferase

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HU: Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago

IC95%: intervalo de confiança de 95%

ICMO: índice de conteúdo mineral ósseo

IIQ: intervalo interquartil

IL: interleucina

IMM: índice de massa magra

IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular

IMC: índice de massa corporal

IMG: índice de massa gorda

IMLG: índice de massa livre de gordura

IU: índice de união

IWGS: *International Working Group on Sarcopenia*

LIN: limite inferior de normalidade

MC: massa corporal

MDRP: medidas de desfechos relatados pelos pacientes

MG: massa gorda

MLG: massa livre de gordura

MM: massa magra

MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular

MM<sub>MMII</sub>: massa magra de membros inferiores

MM<sub>MMSS</sub>: massa magra de membros superiores

MM<sub>tronco</sub>: massa magra de tronco

mMRC: escala *Medical Research Council* modificada

MNA: *Mini Nutritional Assessment*

MOLT: fenótipo *multi-organ loss of tissue*

NK: célula *natural killer*

NUPAIVA: Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das vias Aéreas

OMS: Organização Mundial de Saúde

P: percentil

PAMP: padrões moleculares associados a patógenos

PCR: proteína C reativa

Pi10: raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 10 mm

Pi15: raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 15 mm

PLATINO: Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar

RC: razão de chances

ROC: curvas *receiver operating characteristic*

RRR: receptores de reconhecimento de padrões

RV+: razão de verossimilhança positiva

RV-: razão de verossimilhança negativa

S: sensibilidade

SCWD: *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders*

SGRQ: *Saint George Respiratory Questionnaire*

SOD-3: superóxido dismutase 3

SPPB: *Short Physical Performance Battery*

SRFL: escala *Self-Reported Functional Limitation*

TC: tomografia computadorizada

Tc: linfócito T CD8+ citolítico



TC6min: teste de caminhada de seis minutos  
TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido  
TFI: *Tilburg Frailty Indicator*  
TGF- $\beta$ 1: fator de crescimento transformador  $\beta$ 1  
Th: linfócito T CD4+ auxiliar  
TM4m: teste de marcha de quatro metros  
TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$   
Treg: linfócito T regulador  
TSL1min: teste senta-levanta de um minuto  
TSL5r: teste senta-levanta de cinco repetições  
TUG: teste *timed up and go*  
UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina  
UPS: sistema ubiquitina-proteassoma  
US: ultrassonografia  
V+: verdadeiro positivo  
V-: verdadeiro negativo  
V0: visita na inclusão no *Follow-COPD Cohort Study*  
V1ANO: visita após um ano da inclusão no *Follow-COPD Cohort Study*  
VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo  
VVP+: valor preditivo positivo  
VPP-: valor preditivo negativo  
YLL: *years of life lost*

## LISTA DE SÍMBOLOS

mcg: micrograma

kg: quilograma

L: litro

m: metro

m<sup>2</sup>: metro quadrado

s: segundo

min: minuto

UH: unidade Hounsfield

kg/m<sup>2</sup>: quilograma por metro quadrado

m/s: metro por segundo

%: percentual

%prev: percentual do previsto

$\bar{x}$ : média

md: mediana

s: desvio-padrão

r: coeficiente de correlação

$\chi^2$ : Chi-Quadrado

p: p valor

<: menor

≤: menor ou igual

≥: maior ou igual

+: mais

-: menos

±: mais ou menos

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	21
1.2	HIPÓTESES .....	23
<b>1.2.1</b>	<b>Hipótese Nula .....</b>	<b>23</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Hipótese Alternativa .....</b>	<b>24</b>
1.3	OBJETIVOS .....	24
<b>1.3.1</b>	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>24</b>
<b>1.3.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>24</b>
1.4	JUSTIFICATIVA .....	25
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>28</b>
2.1	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA.....	28
<b>2.1.1</b>	<b>Definição, Diagnóstico e Avaliação .....</b>	<b>28</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Epidemiologia.....</b>	<b>30</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Fisiopatologia .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Efeitos Sistêmicos e Comorbidades.....</b>	<b>33</b>
<b>2.1.5</b>	<b>Fenótipos.....</b>	<b>36</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>38</b>
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	38
3.2	ASPECTOS ÉTICOS .....	38
3.3	PARTICIPANTES.....	38
<b>3.3.1</b>	<b>Critérios de Inclusão.....</b>	<b>38</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Critérios de Exclusão.....</b>	<b>38</b>
3.4	PROCEDIMENTOS.....	39
<b>3.4.1</b>	<b>Avaliação Clínica .....</b>	<b>40</b>
<b>3.4.2</b>	<b>Avaliação da Função Pulmonar .....</b>	<b>40</b>
<b>3.4.3</b>	<b>Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal .....</b>	<b>41</b>

<b>3.4.4</b>	<b>Avaliação da Estrutura Pulmonar .....</b>	<b>42</b>
<b>3.5</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA .....</b>	<b>43</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSões .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>PERSPECTIVAS.....</b>	<b>65</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>67</b>
	<b>APÊNDICE A — TABELAS.....</b>	<b>84</b>
	<b>APÊNDICE B — FIGURAS.....</b>	<b>102</b>
	<b>ANEXO A — PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS .....</b>	<b>126</b>
	<b>ANEXO B — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>130</b>
	<b>ANEXO C — ESCALA MEDICAL RESEARCH COUNCIL MODIFICADA .....</b>	<b>133</b>
	<b>ANEXO D — COPD ASSESSMENT TEST .....</b>	<b>134</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

A obstrução ao fluxo aéreo, que define a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), decorre de anormalidades alveolares e/ou em vias aéreas<sup>1</sup>. A espirometria é indicada para a confirmação da presença de obstrução e até mesmo para a avaliação da gravidade e o acompanhamento da limitação ao fluxo de ar<sup>1</sup>. No entanto, esse instrumento de avaliação da função pulmonar não discrimina os mecanismos fisiopatológicos da limitação ao fluxo de ar — enfisema pulmonar e doença de vias aéreas<sup>2</sup>.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax, em contrapartida, permite a categorização da DPOC em subtipos tomográficos estruturais e funcionais. As avaliações visual e quantitativa a partir do escaneamento de tórax por TC possibilitam a identificação de anormalidades fenotípicas<sup>3</sup>. Além de poderem ser expressos por genes diferentes, os fenótipos pulmonares tomográficos podem diferir em seu curso clínico e em sua resposta terapêutica<sup>4</sup>. Em vista disso, esse exame de imagem, conjuntamente a outros instrumentos de avaliação, tem sido usado para a fenotipagem de pacientes com DPOC em grandes estudos internacionais<sup>4-8</sup> e também no *Follow-COPD Cohort Study*, realizado no Brasil. A fenotipagem ressurgiu a partir do entendimento de que a DPOC é uma enfermidade heterogênea<sup>9,10</sup>.

Já em 1968, Filley et al.<sup>11</sup> propuseram dois fenótipos da DPOC — “*pink puffers*” (pacientes com mais enfisema pulmonar e com depleção de massa corporal — MC) e “*blue bloaters*” (pacientes com maior atividade hiperplásica de glândulas mucosas em vias aéreas e sem histórico de depleção de MC, exceto terminalmente). Como extensão dos mesmos, em 2014, a *European Respiratory Society* (ERS)<sup>12</sup> hipotetizou três fenótipos metabólicos anormais relacionando-os a risco nutricional — “caquexia” (enfisema pulmonar, depleção da quantidade muscular e de gordura, atrofia e redistribuição de fibras musculares, limitação da função muscular e osteoporose), “obesidade” (doença de vias aéreas, aumento do tecido adiposo subcutâneo e visceral, rigidez arterial e aumento do risco cardiovascular) e “sarcopenia e obesidade oculta” (fenótipo pulmonar tomográfico inespecífico, depleção da quantidade muscular, atrofia e redistribuição de fibras musculares, limitação da função muscular, redistribuição da gordura do tecido subcutâneo para o tecido visceral, rigidez arterial e aumento do risco cardiovascular).

Em 2018, Celli et al.<sup>13</sup>, por sua vez, descreveram um fenótipo da DPOC denominado “*multi-organ loss of tissue*” (MOLT), que representa pacientes com perda excessiva de tecidos em pulmões, ossos, gordura e músculos esqueléticos. A identificação desse fenótipo é clinicamente relevante, já que esses pacientes são mais propensos a exacerbações, hospitalizações e morte em três anos<sup>13</sup>. Segundo os autores<sup>13</sup>, os resultados do estudo suportam sua hipótese de que, em pacientes com enfisema pulmonar mais grave (EPMG), tecidos extrapulmonares sofrem os mesmos fenômenos de depleção de massa sofridos pelo tecido pulmonar.

Além dos componentes pulmonares, dessarte, a DPOC apresenta componentes extrapulmonares, sendo a disfunção muscular esquelética um de seus múltiplos efeitos sistêmicos<sup>14</sup>. O estado da arte do conhecimento sobre a disfunção muscular em membros, que se refere a alterações morfológicas e funcionais em músculos apendiculares<sup>15</sup>, foi publicado pela *American Thoracic Society* (ATS) e pela *European Respiratory Society* (ERS) em 1999<sup>16</sup> e em 2014<sup>15</sup>. As disfunções musculares relacionadas à idade e a sarcopenia compõem o construto “déficit de função muscular esquelética”<sup>17</sup>. Se por um lado reconhece-se a disfunção muscular em membros como uma das principais consequências sistêmicas da DPOC<sup>15</sup>, por outro, pouco se sabe sobre a sarcopenia nessa enfermidade.

A sarcopenia é um distúrbio musculoesquelético generalizado e progressivo, associado ao risco de desfechos adversos<sup>18</sup>. Essa insuficiência muscular origina-se de alterações acumuladas ao longo da vida, sendo comum entre adultos de idade avançada<sup>18</sup>. A sarcopenia é, portanto, primariamente atribuível ao envelhecimento. Outrossim, esse distúrbio musculoesquelético pode ser secundário a um aporte energético-proteico inadequado, à inatividade física ou à alguma doença sistêmica<sup>18</sup>, como a DPOC<sup>19</sup>.

Na última década, grupos de trabalho em Geriatria<sup>18,20-25</sup> introduziram parâmetros de função muscular (força muscular e performance física) à definição operacional de sarcopenia, até então baseada exclusivamente em parâmetros de quantidade muscular (massa muscular). Quando relacionada à doença, entretanto, a avaliação dessa insuficiência muscular tem se centrado predominantemente em quantidade, sem enfoque em função<sup>26</sup>. A ERS<sup>12</sup>, por exemplo, em sua declaração sobre avaliação e terapia nutricional na DPOC, definiu operacionalmente a sarcopenia apenas com parâmetro de quantidade muscular.

A depleção de massa muscular, na sarcopenia, é identificada em avaliação de composição corporal segmentar por diferentes pontos de corte para massa magra apendicular (MM<sub>apendicular</sub>)<sup>18,20-25</sup>, ajustada ou não para o tamanho corporal<sup>27</sup>. Na avaliação de composição

corporal total, a massa magra (MM) e o conteúdo mineral ósseo (CMO) compõem a massa livre de gordura (MLG)<sup>28</sup>, que é somada à massa gorda (MG) para o cálculo da MC<sup>29</sup>. A MM pode não representar a massa muscular na DPOC, pois a depleção tecidual ocorre distintamente entre tronco e membros nesses pacientes<sup>30</sup>. Assim como o tecido muscular, o tecido adiposo não é um compartimento homogêneo, apresentando depósitos regionais<sup>31</sup>. A obesidade abdominal pode ser definida pela razão entre as gorduras androide (GA) e ginoide (GG)<sup>32</sup>. O padrão de distribuição de gordura, e não somente a MG total, influencia o metabolismo sistêmico e, por conseguinte, o risco de doenças metabólicas<sup>33</sup>.

Tanto o tecido adiposo quanto o tecido muscular contribuem para a variação do IMC<sup>34</sup>. Assim, a MC pode não refletir modificações entre os compartimentos adiposo e muscular — é possível manter a MC estável ao aumentar a MG e diminuir a massa muscular<sup>35</sup>. A utilização de medidas antropométricas isoladas pode negligenciar riscos na avaliação do estado de saúde e, por essa razão, advoga-se pelo uso de medidas composição corporal<sup>35</sup>. Ao mesmo tempo, a avaliação antropométrica deve ser considerada na avaliação da composição corporal, já que o aumento do tecido adiposo e/ou a diminuição do tecido muscular podem estar presentes em todo o espectro de classes de IMC<sup>35</sup>.

Estudos internacionais prévios investigaram a relação entre algumas variáveis de enfisema pulmonar e espessamento de parede brônquica (doença de grandes e médias vias aéreas) com variáveis antropométricas e de composição corporal total<sup>36-39</sup>, mas não foram estudados pacientes com DPOC brasileiros e nem foram consideradas variáveis de aprisionamento aéreo (doença de pequenas vias aéreas), massa muscular ou distribuição de gordura. Sendo assim, pergunta-se se existe relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com DPOC acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*.

## 1.2 HIPÓTESES

### 1.2.1 Hipótese Nula

Não existe relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com DPOC acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*.

### 1.2.2 Hipótese Alternativa

Existe relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com DPOC acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*.

## 1.3 OBJETIVOS

### 1.3.1 Objetivo Geral

Investigar se existe relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar em pacientes com DPOC acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Descrever parâmetros de enfisema pulmonar, espessamento de parede brônquica e aprisionamento aéreo, além da classificação de EPMG, em pacientes com DPOC;
- Analisar a magnitude da associação de parâmetros de enfisema pulmonar, espessamento de parede brônquica e aprisionamento aéreo com parâmetros antropométricos e de composição corporal nesses pacientes;
- Comparar parâmetros de enfisema pulmonar, espessamento de parede brônquica e aprisionamento aéreo em classificações antropométricas e de composição corporal nesses pacientes;
- Comparar a classificação de EPMG com classificações antropométricas e de composição corporal nesses pacientes;
- Analisar a chance de EPMG em classificações antropométricas e de composição corporal nesses pacientes;
- Verificar a acurácia diagnóstica de classificações antropométricas e de composição corporal para a classificação de EPMG nesses pacientes;



- Determinar pontos de corte de parâmetros antropométricos e de composição corporal para o diagnóstico de EPMG nesses pacientes.

#### 1.4 JUSTIFICATIVA

As doenças não comunicáveis (DNC) configuram um dos maiores desafios para o desenvolvimento no século XXI<sup>40</sup> e representam atualmente mais da metade da carga global de doenças<sup>41</sup>. Mundialmente em 2017, as DNC contribuíram com 73,4% do total de óbitos<sup>42</sup> e foram responsáveis por 79,5% do total de anos vividos com incapacidade<sup>43</sup>.

Segundo o estudo *Global Burden of Disease* (GBD), o crescimento das DNC deve-se, em parte, ao aumento da expectativa de vida<sup>41</sup>. À medida que a população envelhece, projeta-se a ampliação da importância epidemiológica das DNC<sup>44</sup>. Atribuem-se 23% do total da carga global de doença às enfermidades em pessoas com no mínimo 60 anos de idade<sup>45</sup>.

As doenças respiratórias crônicas contribuem com 9,5% da carga de doença em idosos<sup>45</sup>. Embora estejam entre as principais DNC<sup>40</sup>, os fundos de pesquisa para essas enfermidades são escassos<sup>46</sup>. A DPOC, uma das doenças respiratórias crônicas, ainda é subdiagnosticada, subtratada e amplamente evitável<sup>47</sup>. Logo, a DPOC é considerada uma prioridade em saúde pública<sup>47</sup>.

Comorbidades, como a sarcopenia e a obesidade, são frequentes em pacientes com DPOC e impactam sua morbimortalidade<sup>48</sup>. Frequentemente, porém, não são identificadas e tampouco tratadas nessa enfermidade<sup>48</sup>. O manejo de pacientes com comorbidades torna-se complicado pela prescrição simultânea de drogas com diversas reações indesejáveis<sup>49</sup>. Por esse motivo, sugere-se a busca por mecanismos fisiopatológicos comuns que possam ser alvos terapêuticos<sup>50</sup>. Comorbidades devem ser consideradas no desenvolvimento e refinamento dos fenótipos da DPOC, pois podem demandar terapias específicas e alterar seu curso clínico<sup>51</sup>. A compreensão dessa doença respiratória crônica pode ser beneficiada pelo reconhecimento do impacto das comorbidades e pela identificação de fenótipos<sup>52</sup>.

Na fenotipagem da DPOC, identificam-se subgrupos de pacientes com características terapêuticas ou prognósticas únicas<sup>9</sup>. O objetivo da fenotipagem dessa enfermidade é distribuir os pacientes conforme o prognóstico e a resposta terapêutica para então adequar a terapia e otimizar os desfechos<sup>53</sup>. Enfisema pulmonar, espessamento de parede brônquica e

aprisionamento aéreo, quantificados por TC de tórax, podem influenciar tanto o prognóstico<sup>54</sup> quanto a resposta terapêutica<sup>55</sup> de pacientes com DPOC.

O escaneamento de tórax por TC proporciona novas perspectivas sobre a fisiopatologia dessa doença respiratória crônica<sup>56</sup> — o enfisema pulmonar, o espessamento de parede brônquica e o aprisionamento aéreo contribuem para a obstrução ao fluxo aéreo. À vista disso, esse exame de imagem é útil na abordagem multidimensional para a fenotipagem da DPOC<sup>57</sup>. Apesar de seu potencial na fenotipagem dessa enfermidade, a TC quantitativa de tórax ainda não foi explorada de forma a alterar as terapias ou os desfechos<sup>58</sup>.

A fenotipagem da DPOC é pautada por sua heterogeneidade e permite o agrupamento de pacientes com características clínicas semelhantes<sup>59</sup>. Além de heterogênea (nem todos os componentes pulmonares e extrapulmonares estão presentes em todos os pacientes em qualquer momento), essa doença respiratória crônica é complexa (componentes pulmonares e extrapulmonares apresentam-se nos pacientes em proporções variadas e interagem dinamicamente e não linearmente ao longo do tempo)<sup>59</sup>. Em um estudo sobre replicabilidade de fenótipos da DPOC definidos por análises de agrupamento em diversas coortes internacionais<sup>60</sup>, demonstrou-se que a heterogeneidade dessa enfermidade é melhor representada por características contínuas, coexistentes em proporções variadas em um mesmo paciente, que por categorizações de subtipos de pacientes. Com base nas limitações da fenotipagem da DPOC, pode-se afirmar que a mesma corresponde a um passo intermediário, mas necessário, em direção à Medicina Personalizada<sup>61</sup>.

Propôs-se, então, para a avaliação e o manejo ideal de pacientes com essa doença respiratória crônica, um “painel de controle” composto por domínios que fornecem informações complementares e relevantes acerca de implicações prognósticas e/ou requisitos terapêuticos<sup>62</sup>. O domínio “gravidade” é inversamente proporcional à reserva funcional remanescente no órgão-alvo, o domínio “atividade” reflete a intensidade dos mecanismos biológicos que causam a enfermidade e o domínio “impacto” depende de como o paciente percebe a enfermidade e modifica suas atividades de vida diária (AVD)<sup>62</sup>. Ainda não há uma definição sobre o melhor marcador de atividade da DPOC<sup>63</sup>, mas a MC está entre os cogitados<sup>62</sup>. Similarmente, parâmetros de composição corporal poderiam ser considerados marcadores de atividade dessa enfermidade. Exemplos são a massa muscular, que difere entre grupos de sintomas/risco de exacerbação, bem como entre quartis de prognóstico<sup>64</sup>, e a distribuição de gordura, que se associa ao declínio da função pulmonar<sup>65</sup>.

A depleção de MC, MG e MLG acompanha a depleção de massa pulmonar no fenótipo MOLT, possivelmente por falhas na manutenção e no reparo tecidual (pulmonar e extrapulmonar) em pacientes com EPMG<sup>13</sup>. Supõe-se, destarte, que a composição corporal total e segmentar seja útil para a triagem de pacientes com EPMG, já que a TC de tórax ainda não é considerada um exame de rotina na DPOC<sup>1</sup>. Para a avaliação dos compartimentos muscular<sup>66</sup> e adiposo<sup>67</sup>, por outro lado, existem diversos métodos disponíveis em pesquisa e prática clínica.

Embora a conexão entre alterações pulmonares patológicas e MC tenha sido demonstrada por Filley et al.<sup>11</sup> há cinco décadas e apesar de a ligação entre parâmetros pulmonares tomográficos e de estado nutricional ter sido teorizada pela ERS<sup>12</sup> há seis anos, pouco se sabe ainda sobre a relação entre estrutura pulmonar e composição corporal na DPOC.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

#### 2.1.1 Definição, Diagnóstico e Avaliação

Segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*<sup>1</sup>, a DPOC é uma enfermidade prevenível e tratável caracterizada por persistência de sintomas respiratórios e de limitação ao fluxo aéreo, que se deve a anormalidades em vias aéreas e/ou alveolares. Os sintomas respiratórios mais comuns são dispneia, tosse e produção de escarro, que podem se agravar agudamente em períodos denominados exacerbação<sup>1</sup>. As anormalidades em vias aéreas e alveolares são causadas usualmente por exposição a partículas ou gases nocivos, como tabaco, produtos químicos em atividades ocupacionais e poluentes em ambientes interiores ou exteriores<sup>1</sup>.

A DPOC deve ser considerada em qualquer paciente com mais de 40 anos de idade que apresente sintomas respiratórios crônicos, infecções recorrentes de trato respiratório inferior, exposição a fatores de risco ou histórico familiar de DPOC<sup>1</sup>. Para a confirmação do seu diagnóstico, deve ser realizada a espirometria<sup>1</sup>.

Os parâmetros espirométricos mais importantes na DPOC são o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ), a capacidade vital forçada (CVF) e a razão entre os mesmos ( $VEF_1/CVF$ )<sup>68</sup>. Valores de  $VEF_1/CVF$  pós-broncodilatador (BD) inferiores a 0,70 representam o critério espirométrico para o diagnóstico de DPOC<sup>1</sup>. Em pacientes com  $VEF_1/CVF$  menor que 0,70, a limitação ao fluxo aéreo é classificada em graus a partir de valores de  $VEF_1$  pós-BD, de acordo com o quadro 1<sup>1</sup>.

Quadro 1 – Classificação de limitação ao fluxo aéreo

$VEF_1/CVF < 0,70$	
GOLD 1 (leve)	$VEF_1$ pós-BD $\geq 80\%$ prev
GOLD 2 (moderada)	$50\%$ prev $\leq VEF_1$ pós-BD $< 80\%$ prev
GOLD 3 (grave)	$30\%$ prev $\leq VEF_1$ pós-BD $< 50\%$ prev
GOLD 4 (muito grave)	$VEF_1$ pós-BD $< 30\%$ prev

Fonte adaptada: GOLD<sup>1</sup>.

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*;  $VEF_1$ : volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador; %prev: percentual do previsto.

Para a compreensão do impacto da DPOC, a espirometria deve ser seguida pela avaliação de sintomas/risco de exacerbação<sup>1</sup>. Preconiza-se a aplicação da escala *Medical*

*Research Council* modificada (mMRC) e do *COPD Assessment Test* (CAT) para a avaliação de sintomas<sup>1</sup>. O risco de exacerbação deve ser avaliado pelo histórico de exacerbações moderadas e graves, incluindo as hospitalizações por exacerbação, no ano precedente<sup>1</sup>. A partir da combinação dos escores na mMRC e no CAT com o histórico de exacerbações moderadas e graves no ano anterior, os pacientes são classificados em grupos de sintomas/risco de exacerbação, de acordo com o quadro 2<sup>1</sup>.

Quadro 2 – Classificação de sintomas/risco de exacerbação

		Sintomas — mMRC	
		Escore < 2	Escore ≥ 2
Risco de exacerbação — histórico de exacerbações moderadas e graves no ano prévio	≥ 2 (sem hospitalização) ou ≥ 1 (com hospitalização)	GOLD C	GOLD D
	0 ou 1 (sem hospitalização)	GOLD A	GOLD B
		Sintomas — CAT	
		Escore < 10	Escore ≥ 10

Fonte adaptada: GOLD<sup>1</sup>.

GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; mMRC: escala *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*.

Uma redefinição do diagnóstico da DPOC foi proposta recentemente no estudo *COPD Genetic Epidemiology* (COPDGene)<sup>69</sup>, considerando a exposição, os sintomas, a função pulmonar e a estrutura pulmonar. Nessa redefinição diagnóstica da DPOC, avalia-se a presença das seguintes manifestações: exposição (carga tabagística ≥ 10 maços-ano), sintoma (escore na mMRC ≥ 2 e/ou autorrelato de bronquite crônica — tosse e/ou catarro), anormalidade na função pulmonar (VEF<sub>1</sub> < 80%prev e/ou VEF<sub>1</sub>/CVF < 0,70) e anormalidade na estrutura pulmonar (enfisema pulmonar — área de baixa atenuação em inspiração ≤ 950 unidades Hounsfield (UH) — ABA<sub>inspiração</sub> — ≥ 5%, espessamento de parede de via aérea de grande calibre — raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 10 milímetros (mm) — Pi10 — ≥ 2,5 mm e/ou aprisionamento aéreo — área de baixa atenuação em expiração ≤ -856 UH — ABA<sub>expiração</sub> — ≥ 15%). A partir dessas avaliações, os pacientes são diagnosticados em DPOC possível (uma manifestação presente além da exposição), provável (duas manifestações presentes além da exposição) ou definitiva (três manifestações presentes além da exposição).

Martinez et al.<sup>70</sup>, por sua vez, propuseram uma definição operacional de DPOC precoce, designando o estudo de alterações precoces que conduzem a essa enfermidade em pessoas com idade < 50 anos, carga tabagística ≥ 10 maços-ano e qualquer uma das anormalidades seguintes: obstrução ao fluxo aéreo (VEF<sub>1</sub>/CVF pós-BD < limite inferior de normalidade — LIN; anormalidades na TC compatíveis com enfisema pulmonar, espessamento

de parede brônquica ou aprisionamento aéreo; declínio no VEF<sub>1</sub> rápido ( $\geq 60$  mL/ano) e acelerado em relação ao declínio na CVF. Essa definição operacional de DPOC precoce pressupõe a exclusão de outras doenças respiratórias crônicas, exceto asma.

### 2.1.2 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos referentes à DPOC são subestimados, já que essa enfermidade, em muitas das vezes, não é diagnosticada precocemente<sup>71</sup>. Em Florianópolis, no estudo Respira Floripa, cujos dados foram coletados entre 2012 e 2013, observou-se subdiagnóstico igual a 71,7%<sup>72</sup>. Com base em estudos populacionais, estima-se que 81,4% dos casos dessa doença respiratória crônica sejam subdiagnosticados<sup>73</sup>.

No estudo Respira Floripa, em pessoas com idade  $\geq 40$  anos, a prevalência de DPOC foi maior: em homens (12,3%) que em mulheres (6,3%); em sujeitos com idade  $\geq 60$  anos (13,3%) que naqueles com idade  $\leq 49$  anos (2,4%) ou entre 50 a 59 anos (8,4%); em indivíduos com escolaridade  $\leq$  quatro anos (14,3%) que naqueles com escolaridade entre cinco e oito anos (7,9%) ou com escolaridade  $\geq$  nove anos (6,5%); em tabagistas ou ex-tabagistas (14,4%) que em não tabagistas (3,6%)<sup>72</sup>. No Projeto Latino-Americano de Investigação em Obstrução Pulmonar (PLATINO), em que se coletaram dados entre 2003 e 2004 em cinco cidades da América Latina (Cidade do México, Caracas, São Paulo, Santiago e Montevidéu)<sup>74</sup>, a prevalência dessa enfermidade em pessoas com no mínimo 40 anos de idade foi consistentemente maior em homens, em idosos e naqueles com menos escolaridade, maior exposição ao tabaco e menor índice de massa corporal (IMC)<sup>75</sup>.

A prevalência de DPOC foi igual a 8,7% no estudo Respira Floripa<sup>72</sup> e variou de 7,8% (na Cidade do México) a 19,7% (em Montevidéu) no PLATINO<sup>75</sup>. Globalmente em 2015, o GBD estimou 174 milhões de casos de DPOC e 3,2 milhões de óbitos por DPOC, o que representa um aumento de 44,2% e 11,6% nas estimativas de prevalência e mortalidade, respectivamente, em comparação a 1990<sup>76</sup>.

No Brasil, em 2016, a DPOC foi a oitava causa de *years of life lost* (YLL)<sup>77</sup>. Entre os países e territórios analisados pelo GBD, esteve entre as dez principais causas de YLL em 2016<sup>78</sup> e entre as cinco principais causas de *disability-adjusted life years* (DALY) em 2017<sup>79</sup>.

### 2.1.3 Fisiopatologia

Na DPOC, o aumento da resistência em vias aéreas resulta de aumento da complacência pulmonar (por enfisema pulmonar) e de oclusão do lúmen das vias aéreas (por doença de vias aéreas), prolongando a constante de tempo para o esvaziamento pulmonar e, por consequência, limitando o fluxo aéreo<sup>1,80,81</sup>. O enfisema pulmonar, no parênquima, caracteriza-se por aumento dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal e destruição de suas paredes, sem fibrose evidente<sup>82</sup>. Já na doença de vias aéreas, exsudatos inflamatórios ocluem seu lúmen e, ao mesmo tempo, há espessamento de suas paredes devido ao reparo tecidual<sup>83</sup>. As alterações patológicas podem, além do mais, ocasionar anormalidades na troca gasosa e hipertensão pulmonar<sup>1</sup>.

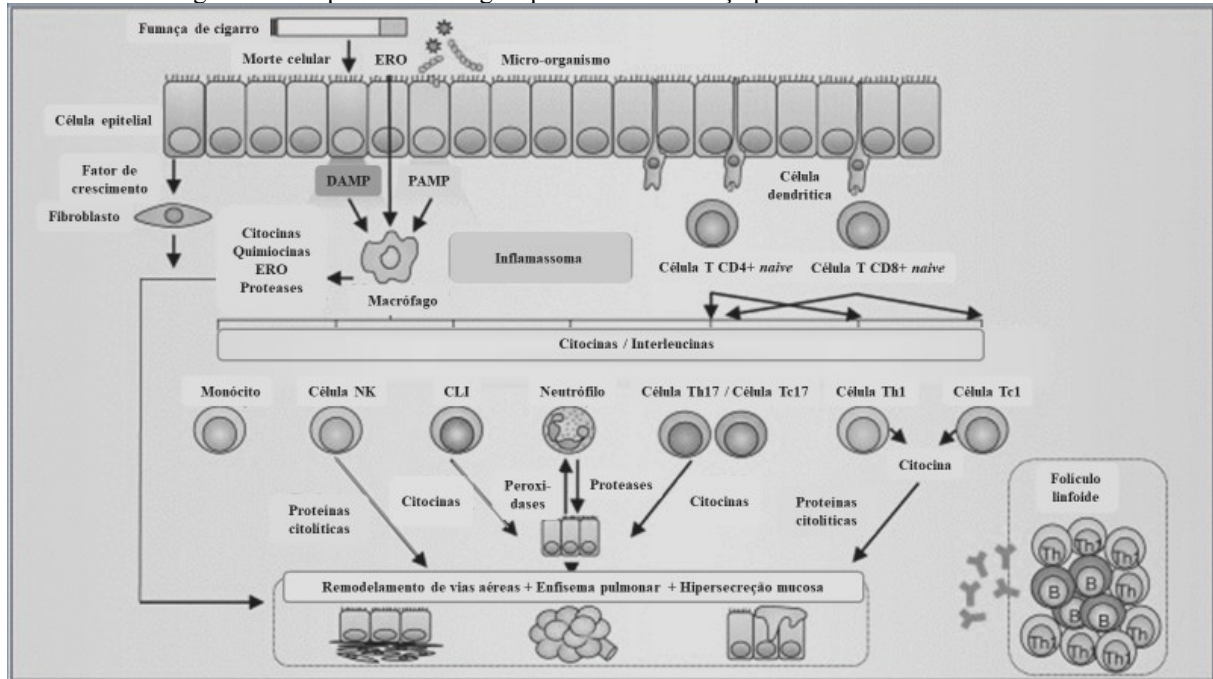
Essas alterações patológicas decorrem de interações entre fatores genéticos e ambientais<sup>84,85</sup>, que ocorrem ao longo da vida (antes e após o nascimento), são dinâmicas e cumulativas e modulam o desenvolvimento, a manutenção e a função dos pulmões por meio de mecanismos biológicos complexos e variados<sup>86,87</sup>. Dentre os fatores genéticos identificados na suscetibilidade e na patogênese da DPOC, além da deficiência de  $\alpha 1$  antitripsina (AAT), estão variantes que codificam o fator de interação Hedgehog, a glutatona S transferase (GST), o fator de crescimento transformador  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a superóxido dismutase 3 (SOD-3)<sup>88</sup>. As interações entre fatores genéticos e ambientais geram a tríade patológica de agressão pulmonar da DPOC: inflamação persistente, desequilíbrio entre proteases e antiproteases e estresse oxidativo<sup>89</sup>.

A inflamação pulmonar na DPOC envolve a ativação de células dos sistemas imunológicos inato (neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, mastócitos, células *natural killers* — NK e células dendríticas, por exemplo) e adaptativo (linfócitos T e B), além de células estruturais (células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos, por exemplo)<sup>90</sup>. Essas células secretam diversos mediadores pró-inflamatórios — citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, peptídeos inflamatórios, mediadores lipídicos e radicais livres, que interagem entre si de maneira complexa<sup>91</sup>. As espécies reativas de oxigênio (ERO), produzidas por células imunológicas e estruturais, atuam nas vias aéreas e no parênquima e amplificam a resposta inflamatória ao atuar sobre fatores de transcrição e moléculas de sinalização em vias intracelulares<sup>92,93</sup>. Ademais, o aumento da liberação de proteases por células inflamatórias e a inativação oxidativa de antiproteases contribuem para o desequilíbrio protease-antiprotease<sup>89,94</sup>. A perpetuação da inflamação, mesmo após a interrupção da exposição ambiental, indica falha

nos mecanismos de resolução<sup>95</sup> e aponta para as hipóteses de senescência celular<sup>96</sup> e autoimunidade na patogênese da DPOC<sup>97-99</sup>.

A figura 1 representa a resposta imunológica pulmonar na DPOC.

Figura 1 – Resposta imunológica pulmonar na doença pulmonar obstrutiva crônica



Fonte adaptada: Hikichi et al.<sup>100</sup>

Partículas e patógenos inalados ativam receptores de reconhecimento de padrões (RRR) na membrana plasmática de células epiteliais por meio de padrões moleculares associados a danos (DAMP) e patógenos (PAMP), resultando em produção de citocinas e ativação de macrófagos e neutrófilos. Macrófagos secretam citocinas, quimiocinas, ERO e proteases que recrutam outras células inflamatórias, rompem estruturas alveolares e induzem mediadores de fibrose, promovendo o remodelamento de vias aéreas. Neutrófilos promovem a destruição alveolar e a produção de muco em glândulas submucosas e células caliciformes ao secretar peroxidases e proteases. O comprometimento da função apoptótica de neutrófilos e fagocítica de macrófagos conduz à necrose secundária à inflamação. Antígenos liberados pela lesão celular e tecidual são reconhecidos por células dendríticas e apresentados a linfócitos T *naive* para gerar linfócitos T efetores. Linfócitos T CD4+ auxiliares (Th) e CD8+ citolíticos (Tc), juntamente com células *natural killer* (NK) e células linfoides inatas (CLI), liberam proteínas citolíticas e citocinas, que induzem a apoptose de células epiteliais, seguida de destruição alveolar. A modulação da resposta inflamatória por linfócitos T reguladores (Treg) no trato respiratório parece estar comprometida na DPOC, prejudicando a tolerância imunológica e contribuindo para a persistência da inflamação em vias aéreas.

A DPOC caracteriza-se não somente por anormalidades pulmonares, mas inclusive por efeitos sistêmicos e comorbidades<sup>101,102</sup>. Marcadores inflamatórios extrapulmonares também estão aumentados nessa enfermidade<sup>103,104</sup> e podem contribuir para seus efeitos sistêmicos e agravar suas comorbidades<sup>90,93</sup>. Em revisões sistemáticas, demonstraram-se níveis circulatórios de leucócitos<sup>103,104</sup>, proteína C reativa (PCR)<sup>103,104</sup>, fibrinogênio<sup>103,104</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>103</sup> e interleucinas (IL) 6 e 8<sup>104</sup> mais elevados em pacientes com DPOC em comparação a controles saudáveis. Por um lado, supõe-se que os mediadores inflamatórios originados por células imunológicas e



estruturais nos pulmões “transbordem” para a circulação sistêmica<sup>91</sup>. Por outro, especula-se que a DPOC seja parte de uma síndrome inflamatória sistêmica crônica<sup>105</sup> e que suas manifestações pulmonares e extrapulmonares sejam expressões de um estado inflamatório com comprometimento de múltiplos órgãos, incluindo os pulmões<sup>101</sup>.

#### 2.1.4 Efeitos Sistêmicos e Comorbidades

Além do acometimento pulmonar, efeitos sistêmicos estão presentes na DPOC, que frequentemente coexiste com outras enfermidades<sup>1</sup>. As comorbidades, por sua vez, podem impactar o curso clínico da DPOC<sup>1</sup>. A diferenciação entre efeito sistêmico e comorbidade não é simples e, por esse motivo, alguns autores descrevem ambos conjuntamente<sup>101</sup>. A GOLD<sup>1</sup> enfatiza a importância da avaliação e do tratamento de comorbidades, referindo-se inclusive aos efeitos sistêmicos.

Ainda não é evidente se a coexistência da DPOC com outras enfermidades resulta do compartilhamento de fatores de risco ou se a DPOC é o fator de risco para suas comorbidades<sup>102</sup>. Chetty et al.<sup>106</sup> investigaram, por meio de dados coletados secundariamente, a prevalência de 38 condições de saúde físicas e mentais em pessoas com 25 anos de idade ou mais. Nesse estudo<sup>106</sup>, observou-se a presença de pelo menos uma das condições de saúde em 86,0% e 48,9%, respectivamente, dos indivíduos com e sem DPOC. Ainda nesse estudo<sup>106</sup>, a presença de no mínimo cinco das mesmas foi observada em 22,3% e 4,9% dos sujeitos com e sem DPOC, respectivamente. Em indivíduos com DPOC, as condições de saúde físicas mais prevalentes foram hipertensão (35,3%), dor (24,5%), asma (21,4%) e doença cardíaca coronariana (20,8%), enquanto a condição de saúde mental mais prevalente foi depressão (19,1%)<sup>106</sup>. Dentre as 31 condições de saúde físicas e as sete condições de saúde mental investigadas, 29 e seis, respectivamente, foram mais prevalentes em sujeitos com DPOC<sup>106</sup>. Vanfleteren et al.<sup>107</sup>, ao avaliar objetivamente 13 comorbidades na DPOC, encontraram, no mínimo uma em 97,7% dos pacientes e pelo menos quatro em 53,5% deles.

Se por um lado a DPOC impacta no curso de suas comorbidades, por outro, as comorbidades exercem influência sobre a qualidade de vida, as exacerbações e a mortalidade nessa doença respiratória crônica<sup>48</sup>. Com o aumento do número de comorbidades, há piora da qualidade de vida<sup>108</sup> e do estado de saúde<sup>109</sup>. Em pacientes internados por exacerbação, comorbidades associam-se à mortalidade durante a hospitalização<sup>110</sup>, à duração da hospitalização<sup>110</sup>, à readmissão hospitalar<sup>110</sup> e à mortalidade após a alta hospitalar<sup>110,111</sup>. Da

mesma forma, as comorbidades aumentam o risco de morte em pacientes clinicamente estáveis<sup>112</sup>. Em função disso, instrumentos específicos para DPOC e baseados em combinações de comorbidades foram desenvolvidos para a predição de mortalidade — *COPD Specific Comorbidity Test* (COTE)<sup>113</sup>, de estado de saúde — índice *COMorbidities in Chronic Obstructive Lung Disease* (COMCOLD)<sup>114</sup> e de qualidade de vida, dispneia, capacidade de exercício e exacerbações — *COPD Comorbidity Score* (COPD-CS)<sup>115</sup>.

Dentre os efeitos sistêmicos da DPOC, destacam-se as anormalidades nutricionais e a disfunção muscular esquelética<sup>116</sup>. A depleção de MC e a eutrofia são mais frequentes em pessoas com DPOC, enquanto a obesidade é mais frequente em pessoas sem DPOC<sup>117</sup>. Assim como a depleção de MC e a eutrofia, a depleção de massa muscular é mais frequente naqueles com DPOC<sup>118</sup>. A depleção de massa muscular, bem como de MLG, pode ocorrer mesmo em pacientes com DPOC sem depleção de MC<sup>119</sup>. A obesidade abdominal, por sua vez, pode ocorrer mesmo em pacientes com DPOC com depleção de massa muscular e de MLG<sup>119,120</sup>. Esses pacientes também podem apresentar: atrofia e redistribuição de fibras musculares em membros inferiores<sup>15</sup> — diminuição da proporção de fibras do tipo I e aumento de fibras do tipo IIX<sup>121</sup>; alterações na função mitocondrial e bioenergéticas em músculos locomotores<sup>15</sup> — redução da densidade e da atividade enzimática oxidativa, aumento da produção de ERO e indução de proteólise muscular<sup>122</sup>; alterações musculares funcionais<sup>15</sup> — declínio de força e resistência<sup>123,124</sup>.

Anormalidades nutricionais e disfunção muscular esquelética estão relacionadas ao prognóstico na DPOC. Em revisão sistemática com meta-análise recente, evidenciou-se que a taxa anual de declínio em VEF<sub>1</sub> diminuiu com o avanço nas classes de IMC — depleção de MC, eutrofia, sobrepeso e obesidade, respectivamente<sup>125</sup>. Sobrepeso e obesidade associam-se à frequência de exacerbações da DPOC<sup>126</sup>. Em pacientes com DPOC hospitalizados por exacerbação, a redução de MC em um ano e o IMC na linha de base são preditores de uma nova exacerbação<sup>127</sup>. Da mesma maneira, a depleção de MC<sup>128</sup> e o IMC<sup>129</sup> são preditores de mortalidade em pacientes com DPOC hospitalizados por exacerbação. Já em pacientes com DPOC clinicamente estáveis, a mortalidade associa-se à depleção de MC<sup>130</sup>, à depleção de MLG<sup>130</sup>, ao IMC<sup>131</sup>, ao índice de massa livre de gordura (IMLG)<sup>131</sup>, ao índice de massa gorda (IMG)<sup>131</sup>, à circunferência de coxa<sup>132</sup>, à área muscular de secção transversa da coxa<sup>132</sup> e à contração voluntária máxima de quadríceps<sup>133</sup>.

A compreensão acerca da fisiopatologia e da comunicação cruzada entre os compartimentos muscular e adiposo nessa enfermidade é essencial para o desenvolvimento de

intervenções nutricionais direcionadas para a abordagem de fenótipos metabólicos específicos<sup>12</sup>. A menor capacidade oxidativa muscular pode favorecer a deposição ectópica de gordura, enquanto a inflamação e o estresse oxidativo relacionados à deposição central de gordura podem contribuir para a depleção de massa muscular<sup>134</sup>.

A plasticidade (capacidade de adaptação morfológica e funcional a situações fisiológicas) dos tecidos adiposo (principal local de armazenamento de energia) e muscular (principal local de consumo de energia) modula a saúde metabólica<sup>135</sup>. A caracterização metabólica de pacientes com DPOC aponta para disfunções metabólicas de aminoácidos, lipídios e energia, além de desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, que conduzem a estresse oxidativo, inflamação sistêmica e desnutrição proteica<sup>136</sup>. Vias metabólicas e moléculas lipídicas, que podem modular funções celulares específicas, tais como produção de mediadores inflamatórios, regulação imunológica e morte celular, parecem estar alteradas na DPOC<sup>137</sup>. Padrões metabólicos comuns de pacientes com DPOC incluem alterações na proporção de grupos de aminoácidos, como na razão entre aminoácidos de cadeia ramificada e aromáticos, por exemplo<sup>138</sup>. O padrão metabólico mais consistente na DPOC inclui menor concentração plasmática de aminoácidos de cadeia ramificada e muscular de glutamato, podendo influenciar o equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, o metabolismo energético e a massa muscular<sup>139</sup>.

Enquanto a MG é determinada pelo *turnover* de adipócitos e de seu conteúdo lipídico<sup>140</sup>, a massa muscular é determinada pelo balanço entre síntese e degradação proteica, tal como entre perda e acréscimo de mionúcleos<sup>141,142</sup>. Na avaliação de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (DNA) em biópsia de músculos locomotores, foi demonstrada intensificação da apoptose em pacientes com DPOC com depleção de MC comparativamente a pacientes com DPOC sem depleção de MC e a controles<sup>143</sup>. Já ao avaliar em biópsia de músculos locomotores a expressão de reguladores e mediadores do sistema ubiquitina-proteassoma (UPS), do sistema autofagia-lisossomo e da síntese proteica, além da expressão de marcadores de miogênese, demonstrou-se que pacientes com DPOC apresentam intensificação da sinalização de *turnover* proteico (especialmente em sarcopênicos) e de diferenciação miogênica em comparação a controles<sup>144</sup>. Assim sendo, especula-se que o reparo muscular esteja alterado na DPOC<sup>15</sup>. Já as alterações na síntese e na oxidação de ácidos graxos nessa doença respiratória crônica são pouco conhecidas<sup>137</sup>.

### 2.1.5 Fenótipos

As classes de limitação ao fluxo aéreo não compreendem a heterogeneidade da DPOC<sup>10</sup>. A classificação de sintomas/risco de exacerbação apresentada em 2011 e refinada em 2017 pela GOLD<sup>1</sup> corresponde a um avanço em relação à simplicidade da classificação de limitação ao fluxo aéreo. Todavia, as classes de sintomas/risco de exacerbação não predizem mortalidade (por todas as causas e por causas respiratórias) mais acuradamente que as classes de limitação ao fluxo aéreo<sup>145</sup>, consideradas melhores preditoras de mortalidade<sup>146</sup>.

Enquanto a espirometria reflete a soma de todas as diferentes alterações morfológicas possíveis da DPOC, a TC de tórax possibilita a discriminação de enfisema pulmonar e doença de vias aéreas<sup>56</sup>. A caracterização radiológica pode configurar entre os atributos fenotípicos da DPOC<sup>9</sup>. Os recentes avanços na TC de tórax permitem a visualização e a quantificação de anormalidades regionais de estrutura e função pulmonar<sup>56</sup>.

Em 2016, Subramanian et al.<sup>147</sup> descreveram quatro fenótipos pulmonares tomográficos em pacientes com DPOC — “enfisema pulmonar-dominante” (Ea), “doença de vias aéreas-dominante” (eA), “doença mista” (EA) e “doença leve” (ea). Ao comparar os fenótipos pulmonares, os autores observaram diferenças no IMC e em parâmetros de função pulmonar, de troca gasosa e sanguíneos entre Ea e eA<sup>147</sup>.

Filley et al.<sup>11</sup> em 1968 propuseram dois fenótipos da DPOC. Utilizou-se o termo “*pink puffer*” para representar pacientes mais magros, com histórico de decréscimo de MC e com destruição enfisematosa mais extensa dos pulmões, enquanto o termo “*blue bloater*” foi usado para representar pacientes sem histórico de decréscimo acentuado de MC (exceto terminalmente) e com maior atividade hiperplásica de glândulas mucosas em vias aéreas<sup>11</sup>. Os fenótipos “*pink puffer*” e “*blue bloater*” foram revisitados em 2014 pela ERS<sup>12</sup>, que hipotetizou três fenótipos que ilustram o risco funcional e cardiovascular resultantes da influência da (epi)genética, do estilo de vida e de gatilhos pulmonares sobre os tecidos ósseo, muscular e adiposo: “caquexia” (enfisema pulmonar, depleção muscular e de gordura, atrofia e redistribuição de fibras musculares, limitação da função muscular e osteoporose), “obesidade” (doença de vias aéreas, aumento do tecido adiposo subcutâneo e visceral, rigidez arterial e aumento do risco cardiovascular), “sarcopenia e obesidade oculta” (estrutura pulmonar inespecífica, depleção muscular, atrofia e redistribuição de fibras musculares, limitação da função muscular, redistribuição da gordura do tecido adiposo subcutâneo para o visceral, rigidez arterial e aumento do risco cardiovascular).

O fenótipo da DPOC denominado MOLT foi descrito em 2018 por Celli et al.<sup>13</sup> e representa pacientes com perda excessiva de tecido pulmonar e extrapulmonar, provavelmente decorrente de falhas na manutenção e no reparo tecidual. De acordo com esse fenótipo, pacientes com EPMG apresentam maior limitação ao fluxo aéreo, mais sintomas, mais exacerbações/hospitalizações no ano pregresso, mais osteoporose, menos doenças cardiovasculares e diabetes, menor capacidade de exercício funcional e maior depleção nutricional, além de apresentarem perfil inflamatório e metabólico distinto<sup>13</sup>. Ao longo do tempo, esses pacientes também apresentam maior declínio de VEF<sub>1</sub> e IMC, sofrem mais exacerbações/hospitalizações e morrem mais<sup>13</sup>.

Recentemente em uma revisão sistemática<sup>148</sup>, demonstrou-se que dois fenótipos da DPOC são comumente identificados na literatura: pacientes jovens com doença respiratória grave, poucas comorbidades cardiovasculares, depleção do estado nutricional e deterioração do estado de saúde; pacientes idosos com doença respiratória moderada, obesos e com mais comorbidades cardiovasculares e metabólicas.

O avanço no conhecimento sobre a heterogeneidade da DPOC e a identificação de subgrupos homogêneos referentes a sua história natural e/ou ao seu requerimento terapêutico podem auxiliar na otimização de seu manejo clínico, na redução de seu impacto e na melhoria de seu prognóstico<sup>149</sup>. A identificação de subgrupos com características prognósticas ou terapêuticas únicas representa a finalidade da fenotipagem de pacientes<sup>9</sup>. Por definição, fenótipos da DPOC referem-se a atributos da doença que descrevem diferenças em desfechos clinicamente significativos (resposta terapêutica, sintomas, exacerbações, progressão da doença ou morte) entre pacientes<sup>9</sup>. A identificação de fenótipos pode facilitar o progresso em direção a tratamentos mais personalizados<sup>61</sup>. Tratamentos orientados por fenótipos, por sua vez, podem conduzir a melhores desfechos em pacientes com DPOC<sup>150</sup>. Acredita-se que a fenotipagem desses pacientes seja útil para prever suas respostas terapêuticas e a progressão de sua doença<sup>151</sup>.

## 3 MÉTODOS

### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo observacional transversal vinculado ao *Follow-COPD Cohort Study*, que está em andamento na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

### 3.2 ASPECTOS ÉTICOS

O *Follow-COPD Cohort Study* foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) — UFSC sob o CAAE 85662718.5.0000.0121 (ANEXO A). Ao aceitarem o convite para participar do estudo, todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO B) em sua inclusão.

### 3.3 PARTICIPANTES

Consideraram-se elegíveis para o estudo pacientes encaminhados ao ambulatório de Pneumologia especializado em DPOC do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU) — UFSC entre os anos de 2018 e 2019.

#### 3.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de DPOC segundo a GOLD<sup>1</sup>, com idade  $\geq 40$  anos, tabagistas ou ex-tabagistas e em tratamento medicamentoso apropriado e estabilidade clínica no mês prévio.

#### 3.3.2 Critérios de Exclusão

Excluíram-se do estudo pacientes com diagnóstico de outras doenças pulmonares obstrutivas ou com uma história médica que pudesse impedir a realização das avaliações ou limitar a interpretação das variáveis do *Follow-COPD Cohort Study*, tais como:

- diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV);
- diagnóstico de câncer pulmonar e/ou metastático;

- presença de doença cardiovascular instável;
- presença de distúrbio cinético-funcional ou sensorial importante;
- presença de disfunção cognitiva perceptível;
- presença de desordem significativa em interstício pulmonar, vasculatura pulmonar, pleura ou caixa torácica;
- histórico de transplante de órgão;
- histórico de cirurgia de ressecção ou redução de volume pulmonar;
- presença de implante metálico torácico de grande porte ou terapia valvar endobrônquica;
- histórico de drenagem torácica, cirurgia abdominal ou oftalmológica nos seis meses anteriores;
- histórico de prescrição de quimioterapia ou radioterapia no ano prévio;
- prescrição vigente de agente imunossupressivo;
- prescrição vigente de corticosteroide sistêmico para outra doença inflamatória;
- presença de gestação ou de plano para engravidar durante o estudo.

Além disso, pacientes incapazes de acessar ou permanecer na maca do densitômetro e/ou do tomógrafo foram excluídos do estudo.

### 3.4 PROCEDIMENTOS

Consideraram-se dados coletados na visita na inclusão (V0) ou após um ano da inclusão (V1ANO) no *Follow-COPD Cohort Study*. Primeiramente, no Núcleo de Pesquisa em Asma e Inflamação das vias Aéreas (NUPAIVA) — HU — UFSC, foram realizados a anamnese, o exame físico e a espirometria, além de aplicados a mMRC (ANEXO C) e o CAT (ANEXO D). Cerca de um mês depois, realizaram-se a absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) de corpo inteiro e a TC quantitativa de tórax, respectivamente no Laboratório de Composição Corporal — Centro de Ciências da Saúde (CCS) — UFSC e na Unidade de Diagnóstico por Imagem — HU — UFSC.

### 3.4.1 Avaliação Clínica

Busca em prontuário, anamnese e exame físico foram realizados em consulta com médica pneumologista para a verificação de critérios de inclusão e exclusão e para a coleta de dados acerca do histórico de exacerbações/hospitalizações. Conforme o histórico de exacerbações moderadas e graves no ano prévio, classificou-se o risco de exacerbação em GOLD A e B (exacerbação  $\leq 1$  e hospitalização  $< 1$ ) ou C e D (exacerbação  $\geq 2$  ou hospitalização  $\geq 1$ )<sup>1</sup>.

A coleta de dados sobre exposição ao tabaco foi realizada em anamnese por fisioterapeutas. Para o cálculo da carga tabagística, consideraram-se a quantidade de tabaco consumida diariamente e a duração em anos do consumo de tabaco.

A aplicação da mMRC e do CAT foi, igualmente, realizada por fisioterapeutas. A mMRC é composta por cinco itens e gradua a dispneia em atividades de máximo a mínimo esforço físico. Seu escore varia de zero a quatro, sendo que o escore máximo indica a maior dispneia<sup>152,153</sup>. O CAT gradua o impacto da DPOC no estado de saúde e é composto por oito itens sobre tosse, catarro, aperto no peito, falta de ar, limitações nas atividades domiciliares, confiança em sair de casa, sono e energia. Seu escore total varia de zero a 40, sendo que maiores escores representam pior saúde<sup>154,155</sup>. Os escores na mMRC e no CAT foram considerados para a classificação dos sintomas em GOLD A e C (mMRC  $\leq 1$  e CAT  $\leq 9$ ) ou B e D (mMRC  $\geq 2$  ou CAT  $\geq 10$ )<sup>1</sup>.

### 3.4.2 Avaliação da Função Pulmonar

A espirometria foi realizada por fisioterapeutas, com o espirômetro KoKo Sx 1000 (nSpire Health, CO, EUA), antes e após a inalação de 400 microgramas (mcg) do BD salbutamol e conforme o protocolo estipulado pela ATS e pela ERS<sup>156-158</sup>. Examinaram-se os valores de CVF em litro (L), VEF<sub>1</sub> em L e VEF<sub>1</sub>/CVF adquiridos em manobra forçada por meio do *software* KoKo Sx 1000 (nSpire Health, CO, EUA). Além do mais, foram calculados os valores de CVF e VEF<sub>1</sub> em percentual do previsto (%prev) por meio das equações de referência de Pereira et al.<sup>159</sup>. Utilizou-se o valor pós-BD de VEF<sub>1</sub>/CVF (VEF<sub>1</sub>/CVF  $< 0,7$ ) para confirmar a presença de obstrução ao fluxo aéreo, enquanto o valor pós-BD de VEF<sub>1</sub> em %prev foi usado para a classificação da limitação ao fluxo de ar em GOLD 1 (VEF<sub>1</sub>  $\geq 80\%$ prev), 2 (50%prev  $\leq$  VEF<sub>1</sub>  $< 80\%$ prev), 3 (30%prev  $\leq$  VEF<sub>1</sub>  $< 50\%$ prev) ou 4 (VEF<sub>1</sub>  $< 30\%$ prev)<sup>1</sup>.



### 3.4.3 Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal

Realizou-se a antropometria conforme o protocolo estipulado pelos *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*<sup>160</sup>, com a balança BC-558 Ironman (Tanita, Japão) e o estadiômetro Standard (Sanny, SP, Brasil). A MC e a estatura foram mensuradas, respectivamente, em kg e em metro (m) e, a partir de seus valores, calculou-se o valor de IMC em  $\text{kg}/\text{m}^2$ . O valor de IMC foi usado para a classificação da MC em depleção de MC ( $\text{IMC} < 20 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), eutrofia ( $20 \text{ kg}/\text{m}^2 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), sobrepeso ( $25 \text{ kg}/\text{m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) e obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) segundo a ERS<sup>12</sup> em adaptação da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>161</sup>. Para a maioria das análises, dicotomizou-se a amostra conforme o IMC para a identificação de sobrepeso/obesidade ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$  — classificação de IMC(25)) e de depleção de MC ( $\text{IMC} < 20 \text{ kg}/\text{m}^2$  — classificação de IMC(20)).

A DXA foi realizada com o densitômetro Lunar Prodigy Advance (GE HealthCare, IL, EUA), conforme o protocolo descrito por Libber et al.<sup>162</sup> para o posicionamento do(a) paciente. Adquiriram-se os valores de composição corporal total e segmentar conforme o protocolo descrito por Libber et al.<sup>162</sup> para a análise da imagem e por meio do *software* Encore (GE HealthCare, IL, EUA). Foram examinados os valores totais de MG, MLG, CMO e MM em kg. Do mesmo modo, examinaram-se os valores segmentares de MG (GA e GG) e de MM (apendicular, de membros superiores, de membros inferiores e de tronco —  $\text{MM}_{\text{apendicular}}$ ,  $\text{MM}_{\text{MMSS}}$ ,  $\text{MM}_{\text{MMII}}$  e  $\text{MM}_{\text{tronco}}$ , respectivamente) em kg. A partir dos valores de MG, MLG, CMO, MM, GA, GG,  $\text{MM}_{\text{apendicular}}$  e estatura, foram calculados os valores de IMG, IMLG, índice de conteúdo mineral ósseo (ICMO), índice de massa magra (IMM) e índice de massa magra apendicular ( $\text{IMM}_{\text{apendicular}}$ ), em  $\text{kg}/\text{m}^2$ , além das razões GA/GG e  $\text{MM}_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  (em  $\text{m}^2$ ).

Utilizou-se o valor de IMLG para a identificação de depleção de MLG:

- $\text{IMLG} < 17 \text{ kg}/\text{m}^2$  em homens ou  $15 \text{ kg}/\text{m}^2$  em mulheres — classificação de IMLG(17;15), segundo a ERS<sup>12</sup>;
- $\text{IMLG} < 20,35 \text{ kg}/\text{m}^2$  em homens ou  $14,65 \text{ kg}/\text{m}^2$  em mulheres — classificação de IMLG(20,35;14,65), segundo Travassos et al.<sup>163</sup>.

A obesidade abdominal foi identificada por meio do valor de GA/GG ( $> 1,0$  em homens ou  $0,8$  em mulheres — classificação de GA/GG(1,0;0,8)).

Para a identificação de depleção de massa muscular, usaram-se os valores de  $MM_{\text{apendicular}}$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}$  e  $MM_{\text{apendicular}}/IMC$ :

- $MM_{\text{apendicular}} < 19,75$  kg em homens ou 15,02 kg em mulheres — classificação de  $MM_{\text{apendicular}}(19,75;15,02)$ , segundo o *Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Sarcopenia Project*<sup>25</sup>;
- $MM_{\text{apendicular}} < 20$  kg em homens ou 15 kg em mulheres — classificação de  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$ , segundo a *European Working Group on Sarcopenia in Older Persons (EWGSOP)-2*<sup>18</sup>;
- $IMM_{\text{apendicular}} < 6,78$  kg/m<sup>2</sup> em homens ou 4,80 kg/m<sup>2</sup> em mulheres — classificação de  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$ , segundo a EWGSOP-1<sup>21</sup>, a *Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (SCWD)*<sup>23</sup> e a ERS<sup>12</sup>, considerando a população de referência de Victora et al.<sup>164</sup>;
- $IMM_{\text{apendicular}} \leq 7,23$  kg/m<sup>2</sup> em homens ou 5,67 kg/m<sup>2</sup> em mulheres — classificação de  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$ , segundo o *International Working Group on Sarcopenia (IWGS)*<sup>22</sup>;
- $IMM_{\text{apendicular}} < 7,0$  kg/m<sup>2</sup> em homens ou 5,4 kg/m<sup>2</sup> em mulheres — classificação de  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$ , segundo o *Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)*<sup>24</sup>;
- $IMM_{\text{apendicular}} < 7,0$  kg/m<sup>2</sup> em homens ou 5,5 kg/m<sup>2</sup> em mulheres — classificação de  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,5)$ , segundo o EWGSOP-2<sup>18</sup>;
- $MM_{\text{apendicular}}/IMC < 0,789$  m<sup>2</sup> em homens ou 0,512 m<sup>2</sup> em mulheres — classificação de  $MM_{\text{apendicular}}/IMC(0,789;0,512)$ , segundo o *FNIH Sarcopenia Project*<sup>25</sup>.

#### 3.4.4 Avaliação da Estrutura Pulmonar

Realizou-se a TC quantitativa de tórax conforme o protocolo descrito por Subramanian et al.<sup>147</sup>, por técnicos em radiologia médica, com um tomógrafo helicoidal de 16 canais (GE HealthCare, IL, EUA). Foram examinados os valores de percentil (P) 15 do histograma de densidade pulmonar, em UH, de  $ABA_{\text{inspiração}}$ , em %, de área de parede do brônquio segmentar S1 direito (APS1), em %, de Pi10, em mm, e de  $ABA_{\text{expiração}}$ , em %, adquiridos por meio do *software 3D Slicer* (<https://www.slicer.org/>). Considerou-se o valor de  $ABA_{\text{inspiração}}$  para a identificação de EPMG segundo Celli et al.<sup>13</sup> ( $ABA_{\text{inspiração}} \geq 25\%$  — classificação de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$ ).

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram armazenados no Excel — Pacote Office 365 (Microsoft, WA, EUA) e analisados com o IBM SPSS Statistics (International Business Machines, NY, EUA), o GraphPad Prism (GraphPad Software, CA, EUA) e o G\*Power (<http://www.psychologie.hhu.de/arbeitsgruppen/allgemeine-psychologie-und-arbeitspsychologie/gpower.html>). Analisou-se a distribuição das variáveis numéricas pelo teste Shapiro-Wilk. As variáveis numéricas foram descritas por média ( $\bar{x}$ ) e desvio-padrão (s) ou mediana (md) e intervalo interquartil (IIQ — P 25 e 75), enquanto as variáveis categóricas foram descritas por frequência. Analisou-se a magnitude da associação de variáveis numéricas de estrutura pulmonar com variáveis antropométricas e de composição corporal numéricas por meio do coeficiente de correlação (r) de Pearson ou Spearman, conforme sua distribuição. As variáveis numéricas de estrutura pulmonar foram comparadas entre classes de variáveis antropométricas e de composição corporal categóricas por meio do teste t-Student para amostras independentes ou U de Mann-Whitney, conforme sua distribuição. Compararam-se as classes da variável categórica de estrutura pulmonar com as classes de variáveis antropométricas e de composição corporal categóricas por meio do teste Exato de Fischer ou Chi-Quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson de independência, conforme a menor frequência esperada, e do método residual ajustado (*post hoc*) com correção de Bonferroni. A razão de chances (RC) e seu intervalo de confiança de 95% (IC95%) das variáveis antropométricas e de composição corporal categóricas para a variável categórica de estrutura pulmonar foi analisada por meio de regressão logística. Calcularam-se os valores de sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VP+), valor preditivo negativo (VP-), razão de verossimilhança positiva (RV+), razão de verossimilhança negativa (RV-) e acurácia (A) de variáveis antropométricas e de composição corporal categóricas para a variável categórica de estrutura pulmonar. Da mesma forma, foi calculado o valor da área abaixo da curva (AAC) de variáveis antropométricas e de composição corporal numéricas para a variável categórica de estrutura pulmonar por meio de curvas *receiver operating characteristic* (ROC). A partir dessas curvas, determinaram-se novos pontos de corte de variáveis antropométricas e de composição corporal numéricas para a variável categórica de estrutura pulmonar por meio do índice de união (IU)<sup>165</sup>. Foi considerado significativo nas análises p valor (p) < 0,05.

## 4 RESULTADOS

Dentre os 59 pacientes avaliados no *Follow-COPD Cohort Study*, 43 realizaram V0 em 2018, 16 realizaram V0 em 2019 e 30 realizaram V1ANO em 2019. Em V0 e em V1ANO, realizou-se DXA em 50 e em 24 pacientes, respectivamente. Realizou-se TC quantitativa de tórax em 41 e em 2 pacientes, respectivamente, em V0 e em V1ANO. DXA e TC quantitativa de tórax foram realizadas simultaneamente em 38 pacientes (36 em V0 e 2 em V1ANO).

Dos 38 pacientes estudados, 21 (55,3%) eram homens e 27 (71,1%) eram ex-tabagistas. Limitação grave ou muito grave ao fluxo aéreo (GOLD 3 e 4), maior risco de exacerbação (GOLD C e D) e mais sintomas (GOLD B e D) estiveram presentes em 55,3% (n = 21), 39,5% (n = 15) e 76,3% (n = 29) dos pacientes, respectivamente. A caracterização geral dos participantes encontra-se na tabela 1 (apêndice A).

Já as características antropométricas e de composição corporal dos participantes encontram-se na tabela 2 (apêndice A) e na figura 2 (apêndice B). Sobrepeso/obesidade, conforme IMC(25), e depleção de MC, conforme IMC(20), foram manifestados, respectivamente, por 50,0% (n = 19) e 13,2% (n = 5) dos pacientes. Conforme IMLG(17;15) e IMLG(20,35;14,65), 26,3% (n = 10) e 57,9% (n = 22) dos pacientes, respectivamente, mostraram-se com depleção de MLG. Obesidade abdominal, conforme GA/GG(1,0;0,8), foi exibida por 84,2% (n = 32) dos pacientes. Conforme  $MM_{\text{apendicular}}(19,75;15,02)$ ,  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,5)$  e  $MM_{\text{apendicular}}/IMC(0,789;0,512)$ , 42,1% (n = 16), 47,4% (n = 18), 18,4% (n = 7), 31,6% (n = 12), 21,1% (n = 8), 26,3% (n = 10) e 21,1% (n = 8) dos pacientes, respectivamente, revelaram-se com depleção de massa muscular.

EPMG, conforme  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$ , foi apresentado em 65,8% (n = 25) dos pacientes. As características de estrutura pulmonar dos participantes encontram-se na tabela 3 (apêndice A) e na figura 3 (apêndice B).

De acordo com a tabela 4 (apêndice A) e com a figura 4 (apêndice B), encontraram-se as seguintes correlações significantes ( $p < 0,05$ ) entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal na amostra total:

- P15 com IMC ( $r = 0,34$ ), GG ( $r = 0,33$ ) e  $MM_{\text{apendicular}}/IMC$  ( $r = -0,36$ );
- $ABA_{\text{inspiração}}$  com estatura ( $r = 0,36$ ), IMC ( $r = -0,50$ ), MG ( $r = -0,44$ ), IMG ( $r = -0,51$ ), GG ( $r = -0,53$ ) e  $MM_{\text{apendicular}}/IMC$  ( $r = 0,53$ );

- APS1 com IMC ( $r = 0,43$ ), MG ( $r = 0,42$ ), IMG ( $r = 0,46$ ), GA ( $r = 0,38$ ), GG ( $r = 0,40$ ) e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  ( $r = -0,39$ );
- $ABA_{\text{expiração}}$  com estatura ( $r = 0,57$ ), IMG ( $r = -0,43$ ), MLG ( $r = 0,37$ ), MM ( $r = 0,38$ ), GG ( $r = -0,56$ ),  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  ( $r = 0,56$ ) e  $MM_{\text{tronco}}$  ( $r = 0,42$ ).

Ainda de acordo com a tabela 4 (apêndice A) e, também, com a figura 5 (apêndice B), ao distribuir a amostra em classes de IMC:

- P15 deixou de se correlacionar com IMC e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  em todas as classes de IMC, passou a se correlacionar com MC ( $r = -0,55$ ) e MG ( $r = -0,55$ ) no sobrepeso e passou a se correlacionar com ICMO ( $r = -0,90$ ) na obesidade;
- $ABA_{\text{inspiração}}$  deixou de se correlacionar com IMC, MG, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  em todas as classes de IMC, manteve correlação com estatura no sobrepeso ( $r = 0,56$ ) e na obesidade ( $r = 0,89$ ), passou a se correlacionar com MC ( $r = 0,64$ ) no sobrepeso e passou a se correlacionar com ICMO na obesidade ( $r = 1,00$ );
- APS1 deixou de se correlacionar com IMC, MG, IMG, GA, GG e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  em todas as classes de IMC, passou a se correlacionar com estatura ( $r = -0,94$ ), MLG ( $r = -0,90$ ), MM ( $r = -0,89$ ),  $MM_{\text{apendicular}}$  ( $r = -0,90$ ) e  $MM_{\text{MMSS}}$  ( $r = -0,94$ ) na depleção de MC e passou a se correlacionar com ICMO ( $r = -0,90$ ) na obesidade;
- Pi10 continuou não apresentando correlações significantes em todas as classes de IMC;
- $ABA_{\text{expiração}}$  deixou de se correlacionar com estatura, MLG, MM,  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  e  $MM_{\text{tronco}}$  na depleção de MC, na eutrofia e na obesidade, deixou de se correlacionar com IMG na eutrofia, no sobrepeso e na obesidade, deixou de se correlacionar com GG na eutrofia e na obesidade, manteve correlação com IMG ( $r = -0,97$ ) e GG ( $r = -0,98$ ) na depleção de MC, manteve correlação com estatura ( $r = 0,80$ ), MLG ( $r = 0,82$ ), MM ( $r = 0,81$ ), GG ( $r = -0,61$ ),  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  ( $r = 0,75$ ) e  $MM_{\text{tronco}}$  ( $r = 0,85$ ) no sobrepeso, passou a se correlacionar com IMC ( $r = -0,98$ ), MG ( $r = -0,98$ ) e GA ( $r = -0,97$ ) na depleção de MC e passou a se correlacionar com MC ( $r = 0,73$ ), IMLG ( $r = 0,74$ ), IMM ( $r = 0,73$ ), GA/GG ( $r = 0,60$ ),  $MM_{\text{apendicular}}$  ( $r = 0,77$ ),  $IMM_{\text{apendicular}}$  ( $r = 0,71$ ),  $MM_{\text{MMSS}}$  ( $r = 0,72$ ) e  $MM_{\text{MMII}}$  ( $r = 0,77$ ) no sobrepeso.

Foram observadas as seguintes diferenças significantes ( $p < 0,05$ ) de valores de estrutura pulmonar entre classes de composição corporal, de acordo com a tabela 5 (apêndice A) e com a figura 6 (apêndice B):

- P15 entre  $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$  (-994[-1012--992]) e  $IMC \geq 20 \text{ kg/m}^2$  (-985[-993--970]), entre  $IMLG < 20,35$  ou  $14,65 \text{ kg/m}^2$  (-992[-999--980]) e  $IMLG \geq 20,35$  ou  $14,65 \text{ kg/m}^2$  (-977[-988--966]), entre  $GA/GG \leq 1,0$  ou  $0,8$  (-1000[-1010--987]) e  $GA/GG > 1,0$  ou  $0,8$  (-985[-993--969]), entre  $MM_{\text{apendicular}} < 20$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  (-991[-1006--981]) e  $MM_{\text{apendicular}} \geq 20$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  (-979[-992--968]), entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 6,78$  ou  $4,80 \text{ kg/m}^2$  (-994[-1008--985]) e  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 6,78$  ou  $4,80 \text{ kg/m}^2$  (-985[-993--969]) e entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 7,0$  ou  $5,4 \text{ kg/m}^2$  (-994[-1008--987]) e  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 7,0$  ou  $5,4 \text{ kg/m}^2$  (-983[-993--969]);
- $ABA_{\text{inspiração}}$  entre  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  ( $30,5 \pm 7,3\%$ ) e  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  ( $24,9 \pm 7,6\%$ ), entre  $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$  ( $36,5 \pm 6,4\%$ ) e  $IMC \geq 20 \text{ kg/m}^2$  ( $26,4 \pm 7,3\%$ ), entre  $IMLG < 17$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  ( $33,4 \pm 8,0\%$ ) e  $IMLG \geq 17$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  ( $25,6 \pm 6,9\%$ ), entre  $IMLG < 20,35$  ou  $14,65 \text{ kg/m}^2$  ( $31,1 \pm 7,3\%$ ) e  $IMLG \geq 20,35$  ou  $14,65 \text{ kg/m}^2$  ( $23,0 \pm 6,0\%$ ), entre  $GA/GG \leq 1,0$  ou  $0,8$  ( $33,8 \pm 8,7\%$ ) e  $GA/GG > 1,0$  ou  $0,8$  ( $26,5 \pm 7,3\%$ ), entre  $MM_{\text{apendicular}} < 20$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  ( $30,8 \pm 8,0\%$ ) e  $MM_{\text{apendicular}} \geq 20$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  ( $24,9 \pm 6,9\%$ ), entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 6,78$  ou  $4,80 \text{ kg/m}^2$  ( $36,0 \pm 7,5\%$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 6,78$  ou  $4,80 \text{ kg/m}^2$  ( $25,8 \pm 6,8\%$ ), entre  $IMM_{\text{apendicular}} \leq 7,23$  ou  $5,67 \text{ kg/m}^2$  ( $32,3 \pm 7,7\%$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}} > 7,23$  ou  $5,67 \text{ kg/m}^2$  ( $25,6 \pm 7,1\%$ ), entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 7,0$  ou  $5,4 \text{ kg/m}^2$  ( $34,9 \pm 7,6\%$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 7,0$  ou  $5,4 \text{ kg/m}^2$  ( $25,8 \pm 6,9\%$ ) e entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 7,0$  ou  $5,5 \text{ kg/m}^2$  ( $33,0 \pm 8,2\%$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 7,0$  ou  $5,5 \text{ kg/m}^2$  ( $25,8 \pm 6,9\%$ );
- APS1 entre  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  ( $59,8 \pm 6,0\%$ )  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  ( $66,8 \pm 7,1\%$ );
- $ABA_{\text{expiração}}$  entre  $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$  ( $61,9 \pm 4,7\%$ )  $IMC \geq 20 \text{ kg/m}^2$  ( $47,9 \pm 14,1\%$ ), entre  $IMLG < 17$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  ( $61,1 \pm 6,3\%$ ) e  $IMLG \geq 17$  ou  $15 \text{ kg/m}^2$  ( $45,5 \pm 13,8\%$ ), entre  $IMLG < 20,35$  ou  $14,65 \text{ kg/m}^2$  ( $57,8 \pm 9,3\%$ ) e  $IMLG \geq 20,35$  ou  $14,65 \text{ kg/m}^2$  ( $38,9 \pm 11,7\%$ ), entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 6,78$  ou  $4,80 \text{ kg/m}^2$  ( $61,9 \pm 5,0\%$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 6,78$  ou  $4,80 \text{ kg/m}^2$  ( $46,4 \pm 13,9\%$ ), entre  $IMM_{\text{apendicular}} \leq 7,23$  ou  $5,67 \text{ kg/m}^2$  ( $58,6 \pm 8,2\%$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}} > 7,23$  ou  $5,67 \text{ kg/m}^2$  ( $45,4 \pm 14,2\%$ ), entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 7,0$  ou  $5,4 \text{ kg/m}^2$  ( $60,8 \pm 5,5\%$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 7,0$  ou  $5,4 \text{ kg/m}^2$  ( $46,2 \pm 14,1\%$ ) e entre  $IMM_{\text{apendicular}} < 7,0$  ou  $5,5 \text{ kg/m}^2$  ( $59,5 \pm 6,4\%$ )  $IMM_{\text{apendicular}} \geq 7,0$  ou  $5,5 \text{ kg/m}^2$  ( $46,0 \pm 14,3\%$ ).

De acordo com a tabela 6 (apêndice A) e com a figura 7 (apêndice B), encontraram-se diferenças significantes ( $p < 0,05$ ) entre as frequências observadas e esperadas na comparação de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$  com  $IMC(25)$ ,  $IMLG(25,35;14,65)$ ,  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$ . Em análises *post-hoc*, contudo, a frequência observada não foi diferente da frequência esperada em nenhuma das células das tabelas de contingência — verdadeiros positivos (V+), falsos positivos (F+), falsos negativos (F-) e verdadeiros negativos (V-).

Foram observadas associações significantes ( $p < 0,05$ ) de EPMG com sobrepeso/obesidade conforme  $IMC(25)$  ( $RC = 0,17$  e  $IC95\% = 0,04-0,78$ ), depleção de MLG conforme  $IMLG(20,35;14,65)$  ( $RC = 5,79$  e  $IC95\% = 1,34-25,06$ ) e depleção de massa muscular conforme  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$  ( $RC = 5,00$  e  $IC95\% = 1,10-22,82$ ) e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$  ( $RC = 9,43$  e  $IC95\% = 1,06-84,04$ ), de acordo com a tabela 7 (apêndice A) e com a figura 8 (apêndice B). O cálculo da RC para EPMG entre pacientes com e sem depleção de MC conforme  $IMC(20)$  e entre pacientes com e sem depleção de massa muscular conforme  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  não foi possível devido à ausência de F+ nas tabelas de contingência.

De acordo com a tabela 8 (apêndice A), a ausência de F+ impossibilitou inclusive o cálculo do valor de RV+ das classificações de  $IMC(20)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  para a classificação de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$ . Já os valores de RV+ das demais classificações antropométricas e de composição corporal, como também os valores de S, E, VP+, VP-, RV- e A de todas as classificações antropométricas e de composição corporal, foram calculados para a classificação de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$ . Quando se dicotomizou a amostra estudada conforme a presença ou a ausência de doença (com ou sem EPMG) e conforme testes de composição corporal positivos ou negativos (com ou sem sobrepeso/obesidade, depleção de MC, depleção de MLG, obesidade abdominal ou depleção de massa muscular), encontraram-se:

- S (probabilidade de testes positivos na presença da doença)
  - Mínima para  $IMC(20)$  — em pacientes com EPMG, a proporção de pacientes com depleção de MC conforme  $IMC(20)$  foi a menor;
  - Máxima para  $GA/GG(1,0;0,8)$  — em pacientes com EPMG, a proporção de pacientes com obesidade abdominal conforme  $GA/GG(1,0;0,8)$  foi a maior;
- E (probabilidade de testes negativos na ausência da doença)

- Mínima para GA/GG(1,0;0,8) — em pacientes sem EPMG, a proporção de pacientes sem obesidade abdominal conforme GA/GG(1,0;0,8) foi a menor;
- Máxima para IMC(20),  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  — em pacientes sem EPMG, as proporções de pacientes sem depleção de MC conforme IMC(20) e sem depleção de massa muscular conforme  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  foram as maiores;
- VP+ (probabilidade de presença da doença em testes positivos)
  - Mínimo para IMC(25) — a proporção de pacientes com sobrepeso/obesidade conforme IMC(25) que apresentam EPMG foi a menor;
  - Máximo para IMC(20),  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  — as proporções de pacientes com depleção de MC conforme IMC(20) e com depleção de massa muscular conforme  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  que apresentam EPMG foram as maiores;
- VP- (probabilidade de ausência da doença em testes negativos)
  - Mínimo para IMC(25) — a proporção de pacientes sem sobrepeso/obesidade conforme IMC(25) que não apresentam EPMG foi a menor;
  - Máximo para IMLG(20,35;14,65) — a proporção de pacientes sem depleção de MLG conforme IMLG(20,35;14,65) que não apresentam EPMG foi a maior;
- RV+ (chance de testes positivos entre doentes e não doentes)
  - Mínima para IMC(25) — a razão de proporção de pacientes com sobrepeso/obesidade conforme IMC(25) entre pacientes com e sem EPMG foi a menor;
  - Máxima para  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$  — a razão de proporção de pacientes com depleção de massa muscular conforme  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$  entre pacientes com e sem EPMG foi a maior;
- Indeterminada para IMC(20),  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  — o cálculo não foi possível devido à ausência de depleção de MC conforme IMC(20) e depleção de massa muscular conforme  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$  em pacientes sem EPMG;
- RV- (chance de testes negativos entre doentes e não doentes)
  - Mínima para IMLG(20,35;14,65) — a razão de proporção de pacientes sem depleção de MLG conforme IMLG(20,35;14,65) entre pacientes com e sem EPMG foi a menor;



- Máxima para IMC(25) — a razão de proporção de pacientes sem sobrepeso/obesidade conforme IMC(25) entre pacientes com e sem EPMG foi a maior;
- A (probabilidade de testes verdadeiramente positivos e negativos em doentes e não doentes)
- Mínima para IMC(25) — conforme IMC(25), a proporção de pacientes com sobrepeso/obesidade e com EPMG e de pacientes sem sobrepeso/obesidade e sem EPMG foi a menor;
- Máxima para IMLG(20,35;14,65) — conforme IMLG(20,35;14,65), a proporção de pacientes com depleção de MLG e com EPMG e de pacientes sem depleção de MLG e sem EPMG foi a maior.

Foram observadas AAC significantes ( $p < 0,05$ ) de IMC (0,72), IMG (0,71), GG (0,72) e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  (0,75) para a classificação de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$  e, então, foram determinados pontos de corte preliminares de IMC ( $< 25\text{kg/m}^2$ ), IMG ( $< 8,5\text{ kg/m}^2$ ), GG ( $< 38\%$ ) e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  ( $> 0,67\text{m}^2$ ) para o diagnóstico de EPMG, de acordo com a tabela 9 (apêndice A) e com a figura 9 (apêndice B). Já de acordo com a tabela 10 (apêndice A) e com a figura 10 (apêndice B), encontraram-se diferenças significantes entre as frequências observadas e esperadas ( $p < 0,05$ ) quando as proporções geradas a partir dos novos pontos de corte de IMC, GG e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  foram comparadas às proporções geradas a partir de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$ . Ademais, foram observadas associações significantes ( $p < 0,05$ ) das novas classificações de IMC (RC = 5,93 e IC95% = 1,29–27,28), GG (RC = 5,07 e IC95% = 1,19–21,51) e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  (RC = 5,07 e IC95% = 1,19–21,51) com a classificação de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$ , de acordo com a tabela 11 (apêndice A) e com a figura 11 (apêndice B). Além disso, os valores de S, E, VP+, VP-, RV+, RV- e A das novas classificações de IMC, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular/IMC}}$  para a classificação de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$  foram calculados e encontram-se na tabela 12 (apêndice A).

## 5 DISCUSSÃO

Ao investigar a estrutura pulmonar e a composição corporal total e segmentar no *Follow-COPD Cohort Study*, verificou-se relação entre elas. Foram demonstradas associações entre estrutura pulmonar e composição corporal neste estudo. Em dicotomizações da amostra estudada, observaram-se discriminações de estrutura pulmonar por composição corporal. Neste estudo, a acurácia diagnóstica de classificações de composição corporal para a classificação de estrutura pulmonar foi analisada e determinaram-se pontos de corte preliminares de composição corporal para a classificação de estrutura pulmonar.

O valor de IMC observado na amostra estudada foi menor que o observado na amostra de pacientes com DPOC do PLATINO em São Paulo após seguimento de nove anos ( $\bar{x} \pm s = 27,2 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ )<sup>166</sup>. Da mesma maneira, a proporção de sobrepeso/obesidade encontrada neste estudo foi menor que aquelas encontradas na linha de base do estudo citado em São Paulo, Santiago, Cidade do México, Montevideu e Caracas nesses pacientes (frequência = 54,5%, 68,5%, 61,8%, 57,4% e 62,4%, respectivamente)<sup>117</sup>. A proporção de depleção de MC apresentada pela amostra estudada, por outro lado, foi maior que a apresentada pela amostra de pacientes com DPOC do PLATINO nas mesmas cidades (frequência = 12,4%, 4,3%, 6,9%, 5,2% e 7,1%, respectivamente)<sup>117</sup>. No estudo citado, demonstrou-se que o *status* do tabagismo e a gravidade da limitação ao fluxo aéreo associam-se ao IMC em ambos os sexos. Na amostra estudada, a carga tabagística foi maior e o VEF<sub>1</sub> foi menor que na amostra de pacientes com DPOC do PLATINO, em todas as classes de IMC — depleção de MC ( $\bar{x} \pm s = 26,1 \pm 32,4$  maços-ano e 1,8  $\pm$  0,6 L), eutrofia ( $\bar{x} \pm s = 18,5 \pm 22,3$  maços-ano e 2,2  $\pm$  0,8 L), sobrepeso ( $\bar{x} \pm s = 19,2 \pm 27,1$  maços-ano e 2,2  $\pm$  0,7 L) e obesidade ( $\bar{x} \pm s = 10,2 \pm 32,7$  maços-ano e 2,1  $\pm$  0,7 L)<sup>117</sup>. Dentre as cidades analisadas pelo estudo citado, nota-se que justamente na brasileira houve menor proporção de sobrepeso/obesidade e maior proporção de depleção de MC<sup>117</sup>.

Ao considerar a composição corporal total avaliada por DXA na DPOC, a amostra estudada apresentou: valor de IMG menor que o da amostra de Miller et al.<sup>167</sup> ( $\bar{x} \pm s = 9,80 \pm 3,75 \text{ kg/m}^2$ ) e maior que os das amostras de Engelen et al.<sup>36</sup> e Van Den Borst et al.<sup>168</sup> ( $\bar{x} \pm s = 6,8 \pm 3,0$  e 7,2  $\pm$  2,6  $\text{kg/m}^2$ , respectivamente); valores de IMM e ICMO semelhantes aos da amostra de Engelen et al.<sup>36</sup> ( $\bar{x} \pm s = 16,8 \pm 2,0 \text{ kg/m}^2$  e 0,81  $\pm$  0,13  $\text{kg/m}^2$ , respectivamente); valor de IMLG semelhante aos das amostras de Engelen et al.<sup>36</sup>, Gosker et al.<sup>169</sup>, Miller et al.<sup>167</sup> e Van Den Borst et al.<sup>168</sup> ( $\bar{x} \pm s = 17,6 \pm 2,0$ , 17,2  $\pm$  1,7, 17,55  $\pm$  2,49 e 17,6  $\pm$  1,7  $\text{kg/m}^2$ , respectivamente). Variou amplamente a proporção de depleção de MLG entre os pontos de corte de IMLG, que

diferem muito no sexo masculino — maioria na amostra estudada. A proporção de depleção de MLG conforme IMLG(17;15) observada neste estudo foi menor que a observada por Van De Bool et al.<sup>119</sup> (frequência = 34,4%). Encontrou-se maior proporção de depleção de MLG que de MC neste estudo, como também encontraram Van De Bool et al.<sup>119</sup> (frequência = 34,4% e 14,7%, respectivamente).

Considerando a composição corporal segmentar avaliada por DXA na DPOC, a amostra estudada apresentou proporção de obesidade abdominal maior que a das amostras de Rutten et al.<sup>170</sup> e Van De Bool et al.<sup>119,120</sup> (frequência = 67,3, 77,6 e 80,6%, respectivamente). Não obstante, o valor de GA/GG apresentado pela amostra estudada foi o mesmo que o da amostra de Makarevich et al.<sup>171</sup> (md[IIQ] = 1,12[1,04–1,27]). A proporção de depleção de massa muscular neste estudo variou conforme os parâmetros e os pontos de corte para a mesma em definições operacionais de sarcopenia, sendo menor para  $IMM_{apendicular}(6,78;4,80)$  e maior para  $MM_{apendicular}(20;15)$ . Quando identificadas pelo parâmetro  $MM_{apendicular}$ , as proporções de depleção de massa muscular foram semelhantes, já que os pontos de corte são praticamente os mesmos para esse parâmetro entre as definições operacionais de sarcopenia ( $MM_{apendicular}(19,75;15,02)$  e  $MM_{apendicular}(20;15)$ ). As proporções de depleção de massa muscular identificada pelo parâmetro  $IMM_{apendicular}$ , por outro lado, variaram mais, sendo menor para  $IMM_{apendicular}(6,78;4,80)$  e maior para  $IMM_{apendicular}(7,23;5,67)$ , que se baseiam em um mesmo critério ( $\bar{x}-2s$ ), mas em populações de referência distintas (brasileira e americana). A prevalência de sarcopenia e sua relação com desfechos clínicos variam amplamente na literatura conforme a definição operacional para depleção de massa muscular<sup>172</sup>. A  $MM_{apendicular}$  não ajustada pelo tamanho corporal, ajustada pelo quadrado da estatura e ajustada pelo IMC ( $MM_{apendicular}$ ,  $IMM_{apendicular}$  e  $MM_{apendicular}/IMC$ , respectivamente) são os parâmetros mais comumente utilizados como estimativas de massa muscular em estudos referentes à sarcopenia<sup>173</sup>. Kim et al.<sup>174</sup>, ao comparar graficamente a evolução etária de massa muscular com a de densidade mineral óssea (DMO), acuidade visual, potência auditiva, função renal, função pulmonar e força de preensão palmar, concluíram que o parâmetro  $MM_{apendicular}/IMC$  representa melhor o padrão do processo de envelhecimento. Otsuka et al.<sup>175</sup>, por outro lado, demonstraram melhor predição de mortalidade pelo parâmetro  $MM_{apendicular}$ , independentemente do sexo. Na DPOC, nota-se o predomínio do uso do parâmetro  $IMM_{apendicular}$  em estudos em que a massa muscular foi avaliada por DXA. Nesses estudos, a proporção de depleção de massa muscular variou entre 31% e 55%<sup>118,144,176,177</sup>. Ainda, Costa et al.<sup>178</sup> e Limpawattana et al.<sup>176</sup> observaram menor valor de  $IMM_{apendicular}$ , tanto para homens ( $\bar{x}\pm s = 7,0\pm 5,3$  e  $7,1\pm 0,9$  kg/m<sup>2</sup>,

respectivamente) quanto para mulheres ( $\bar{x}\pm s = 6,2\pm 5,0$  e  $6,2\pm 0,5$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente) que no presente estudo (homens:  $\bar{x}\pm s = 7,3\pm 0,9$  kg/m<sup>2</sup>; mulheres:  $\bar{x}\pm s = 6,6\pm 0,8$  kg/m<sup>2</sup> — resultados não apresentados) com DPOC.

Neste estudo, a proporção de EPMG e o valor de  $ABA_{\text{inspiração}}$  encontrados foram maiores que aqueles encontrados em pacientes com DPOC no estudo *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints* (ECLIPSE) (frequência = 26,4%<sup>13</sup> e  $\bar{x}\pm s = 17,6\pm 12,2\%$ <sup>10</sup>, respectivamente). Na inclusão no ECLIPSE, pacientes mais velhos e com maior carga tabagística, gravidade de limitação ao fluxo aéreo e número de exacerbações no ano prévio apresentaram mais enfisema pulmonar, enquanto pacientes mulheres, em tabagismo vigente e com maior IMC apresentaram menos enfisema pulmonar<sup>179</sup>. Apesar de maior proporção de mulheres (frequência = 35%) e de valores de idade ( $\bar{x}\pm s = 63\pm 7$  anos), carga tabagística ( $\bar{x}\pm s = 49\pm 27$  maços-ano), VEF<sub>1</sub> ( $\bar{x}\pm s = 48,3\pm 15,8\%$ ), número de exacerbações no ano prévio ( $\bar{x}\pm s = 1\pm 1$ ) e IMC ( $\bar{x}\pm s = 26\pm 6$  kg/m<sup>2</sup>) semelhantes, a amostra estudada apresentou menor proporção de tabagismo vigente (frequência = 36%) em comparação à amostra do estudo citado<sup>10</sup>. Do mesmo modo, os valores de  $ABA_{\text{inspiração}}$  ( $\bar{x}\pm s = 17,19\pm 13,13\%$ ), Pi10 ( $\bar{x}\pm s = 3,80\pm 0,11$  mm) e  $ABA_{\text{expiração}}$  ( $\bar{x}\pm s = 42,76\pm 21,09\%$ ) observados neste estudo foram maiores que aqueles observados em pacientes com DPOC no COPDGene, ainda que os valores de idade ( $\bar{x}\pm s = 63,7\pm 8,37$  anos), carga tabagística ( $\bar{x}\pm s = 51,04\pm 24,06$  maços-ano) e VEF<sub>1</sub> ( $\bar{x}\pm s = 48,76\pm 23,57\%$ ) apresentados pelas amostras tenham sido semelhantes<sup>180</sup>. Enquanto o ECLIPSE foi realizado em 46 centros de 12 países da América do Norte, Europa e Oceania<sup>5</sup> o COPDGene foi realizado em 21 centros americanos<sup>6</sup>.

Existem evidências de disparidades globais no atendimento aos requisitos para uma resposta adequada de cuidados em saúde para doenças respiratórias crônicas não transmissíveis<sup>181</sup> e de variações raciais e étnicas para enfisema pulmonar<sup>182</sup>. Também existe evidência de que pacientes com DPOC na América do Sul apresentam nível de atividade física diferente daqueles na Europa Central<sup>183</sup>, o que pode repercutir na estrutura pulmonar<sup>184</sup> e na composição corporal<sup>185</sup>. Essas evidências são possíveis explicações para discrepâncias na estrutura pulmonar e na composição corporal em comparação a outros estudos.

O enfisema pulmonar aumentou em função de aumento em estatura (correlação positiva de  $ABA_{\text{inspiração}}$  com estatura) e de diminuição em MC e MG (correlações positivas de P15 com IMC e GG; correlações negativas de  $ABA_{\text{inspiração}}$  com IMC, MG, IMG e GG) na amostra estudada. Salienta-se que correlações positivas com P15 significam relações inversas, já que o valor de P15 é negativo. Por outro lado, o espessamento de parede brônquica aumentou

em função de aumento em MC e MG (correlações positivas de APS1 com IMC, MG, IMG, GA e GG). Esperava-se que  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  se correlacionasse positivamente com P15 e APS1 e negativamente com  $ABA_{\text{inspiração}}$ , o que indicaria que a MM se relaciona inversamente com enfisema pulmonar e diretamente com espessamento de parede brônquica. É provável que as correlações negativas de  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  com P15 e APS1 e positiva de  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  com  $ABA_{\text{inspiração}}$  denotem a relação inversa de enfisema pulmonar e direta de espessamento de parede brônquica com MC ( $MG + \text{CMO} + MM$ ), já que o IMC compõe o denominador. O aprisionamento aéreo, por sua vez, aumentou em função de aumento em estatura, MLG e MM (correlações positivas de  $ABA_{\text{expiração}}$  com estatura, MLG, MM,  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  e  $MM_{\text{tronco}}$ ) e de diminuição em MG (correlações negativas de  $ABA_{\text{expiração}}$  com IMG e GG).

Rutten et al.<sup>39</sup> encontraram correlações negativas de  $ABA_{\text{inspiração}}$  com IMC ( $r = -0,40$  e  $-0,34$ ), IMG ( $r = -0,34$  e  $-0,30$ ) e IMLG ( $r = -0,43$  e  $-0,39$ ) e positivas de Pi10 com IMC ( $r = 0,33$  e  $0,34$ ), IMG ( $r = 0,31$  e  $0,32$ ) e IMLG ( $r = 0,29$  e  $0,37$ ) em homens e mulheres com DPOC, respectivamente. Similarmente, Kurosaki et al.<sup>38</sup> observaram correlações negativas de  $ABA_{\text{inspiração}}$  com IMG ( $r = -0,329$ ) e IMLG ( $r = -0,459$ ) em homens com DPOC. Ogawa et al.<sup>37</sup> também encontraram correlação negativa de  $ABA_{\text{inspiração}}$  com IMC ( $\rho = -0,557$ ) em homens com DPOC. Em consonância, Subramanian et al.<sup>147</sup> observaram correlações positivas de P15 ( $r = 0,31$ ) e APS1 ( $r = 0,21$ ) com IMC em pacientes com DPOC. Diante do exposto, demonstraram-se, em estudos prévios, associações de parâmetros de estrutura pulmonar com parâmetros antropométricos e de composição corporal total, mas associações de parâmetros de estrutura pulmonar com parâmetros de composição corporal segmentar ainda não haviam sido estudadas.

Quando foi distribuída em classes de IMC, algumas das correlações encontradas neste estudo deixaram de ser significantes, enquanto outras mantiveram-se e outras passaram a ser. Evidenciaram-se, assim, relações distintas de variáveis de estrutura pulmonar com variáveis antropométricas e de composição corporal entre as classes de IMC — algo que ainda não havia sido demonstrado na literatura. Os resultados sinalizam para a possibilidade de alguma determinação não linear de variáveis de estrutura pulmonar por variáveis antropométricas e de composição corporal. Sinalizam, outrossim, para a possibilidade de relações entre fenótipos pulmonares e nutricionais na DPOC.

Na amostra estudada, em geral, pacientes sem sobrepeso/obesidade, com depleção de MC, com depleção de MLG, sem obesidade abdominal e com depleção de massa muscular apresentaram mais enfisema pulmonar, enquanto pacientes com sobrepeso/obesidade

apresentaram mais espessamento de parede brônquica. Dentre as 12 classificações antropométricas e de composição corporal estudadas, seis discriminaram P15 (IMC(20), IMLG(20,35;14,65), GA/GG(1,0;0,8),  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$ ), 10 discriminaram  $ABA_{\text{inspiração}}$  (IMC(25), IMC(20), IMLG(17;15); IMLG(20,35;14,65), GA/GG(1,0;0,8),  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,5)$ ), uma discriminou APS1 (IMC(25)) e nenhuma discriminou Pi10. Ainda na amostra estudada, pacientes com depleção de MC, com depleção de MLG e com depleção de massa muscular, em geral, apresentaram mais aprisionamento aéreo. Sete das 12 classificações antropométricas e de composição corporal discriminaram  $ABA_{\text{expiração}}$  — IMC(20), IMLG(17;15); IMLG(20,35;14,65),  $IMM_{\text{apendicular}}(6,78;4,80)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$ ,  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,5)$ .

Estudos prévios compararam parâmetros antropométricos<sup>36,186</sup> e de composição corporal total avaliada por DXA<sup>36</sup> entre classes de estrutura pulmonar. Kahnert et al.<sup>186</sup> observaram menor IMC em pacientes com DPOC classificados como “enfisematosos” ( $\bar{x}\pm s = 24,9\pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ ) em comparação aos classificados como “não enfisematosos” ( $\bar{x}\pm s = 27,7\pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ ). Engelen et al.<sup>36</sup> encontraram menores IMC, IMG, IMM, ICMO e IMLG, respectivamente, em pacientes com DPOC classificados com “enfisema pulmonar” ( $\bar{x}\pm s = 22,6\pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ ,  $5,7\pm 2,3 \text{ kg/m}^2$ ,  $16,9\pm 1,7 \text{ kg/m}^2$ ,  $0,77\pm 0,12 \text{ kg/m}^2$  e  $16,2\pm 1,6 \text{ kg/m}^2$ ) comparativamente aos classificados com “bronquite crônica” ( $\bar{x}\pm s = 26,3\pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ ,  $8,0\pm 3,2 \text{ kg/m}^2$ ,  $18,3\pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ ,  $0,86\pm 0,13 \text{ kg/m}^2$  e  $17,4\pm 2,1 \text{ kg/m}^2$ ).

A estrutura pulmonar relaciona-se à função pulmonar em pacientes com DPOC<sup>187–190</sup>. Em estudos em que se avaliou a composição corporal segmentar por DXA, já se havia comparado a função pulmonar, mas não a estrutura pulmonar, entre aqueles com e sem obesidade abdominal<sup>119,170</sup> e entre aqueles com e sem depleção de massa muscular<sup>118,144,191</sup>. Rutten et al.<sup>170</sup> observaram maior  $VEF_1/CVF$  e maior capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO), respectivamente, em pacientes com DPOC com obesidade abdominal (homens:  $\bar{x}\pm s = 40,5\pm 11,5\%$  e  $56,9\pm 19,3\%$ ; mulheres:  $\bar{x}\pm s = 41,1\pm 11,6\%$  e  $53,1\pm 16,5\%$ ) em comparação aos sem obesidade abdominal (homens:  $\bar{x}\pm s = 36,1\pm 9,6\%$  e  $44,9\pm 14,6\%$ ; mulheres:  $\bar{x}\pm s = 35,5\pm 9,7\%$  e  $38,6\pm 14,2\%$ ). Mesmo em pacientes com DPOC com depleção de massa muscular, Van De Bool et al.<sup>119</sup> encontraram maior  $VEF_1/CVF$  e maior DLCO naqueles com obesidade abdominal ( $md[IIQ] = 39,5[30,3–49,2]\%$ ; e  $53,0[43,0–63,0]\%$ ) comparativamente àqueles sem obesidade abdominal ( $md[IIQ] = 37,0[28,9–47,2]\%$  e  $45,0[37,0–54,0]\%$ ).

Kneppers et al.<sup>144</sup>, por sua vez, observaram menor VEF<sub>1</sub> em pacientes com DPOC com depleção de massa muscular ( $\bar{x}\pm s = 36,4\pm 12,9\%$ ) comparados aos sem depleção de massa muscular ( $\bar{x}\pm s = 48,6\pm 18,3\%$ ). Da mesma forma, Van De Boel et al.<sup>118</sup> encontraram menor VEF<sub>1</sub> e VEF<sub>1</sub>/CVF, respectivamente, comparando pacientes com DPOC com depleção de massa muscular (md[IIQ] = 42,1[33,0-49,3]% e 42,3[36,5-6,8]%) àqueles sem depleção de massa muscular (md[IIQ] = 57,3[45,8-69,5]% e 59,3[48,2-67,7]%). Em idosos saudáveis, Jeon et al.<sup>191</sup> observaram menor VEF<sub>1</sub> (L e %) e menor CVF (L) em homens com depleção de massa muscular ( $\bar{x}\pm s = 2,34\pm 0,07$  L, 85,1 $\pm$ 1,9% e 3,45 $\pm$ 0,08 L) quando comparados a homens sem depleção de massa muscular ( $\bar{x}\pm s = 2,63\pm 0,05$  L, 91,3 $\pm$ 1,4% e 3,69 $\pm$ 0,06 L), bem como menor CVF (L) em mulheres com depleção de massa muscular ( $\bar{x}\pm s = 2,15\pm 0,14$  L) quando comparadas a mulheres sem depleção de massa muscular ( $\bar{x}\pm s = 2,52\pm 0,05$  L).

Neste estudo, encontraram-se diferenças entre a distribuição observada e a distribuição esperada na comparação da classificação de EPMG conforme ABA<sub>inspiração</sub>(25) com as classificações de sobrepeso/obesidade conforme IMC(25), de depleção de MLG conforme IMLG(20,35;14,65) e de depleção de massa muscular conforme MM<sub>apendicular</sub>(20;15), IMM<sub>apendicular</sub>(7,23;5,67) e IMM<sub>apendicular</sub>(7,0;5,4). Esses resultados sugerem a existência de dependência da classificação de EPMG com classificações de sobrepeso/obesidade, depleção de MLG e depleção de massa muscular. Apesar disso, não foi possível localizar se a diferença entre frequências observadas e esperadas foi apresentada por pacientes com EPMG e com depleção nutricional (V+), sem EPMG e com depleção nutricional (F+), com EPMG e sem depleção nutricional (F-) e/ou sem EPMG e sem depleção nutricional (V+). Embora a significância não tenha sido alcançada, salienta-se que em pacientes com EPMG e com depleção nutricional (V+) e em pacientes sem EPMG e sem depleção nutricional (V-) a frequência observada foi maior que a esperada, enquanto em pacientes sem EPMG e com depleção nutricional (F+) e em pacientes com EPMG e sem depleção nutricional (F-) a frequência observada foi menor que a esperada. O contrário aconteceu entre pacientes com/sem EPMG e com/sem sobrepeso/obesidade: frequência observada < esperada em V+ e V-; frequência observada > esperada em F+ e F-.

Similarmente aos resultados discutidos anteriormente, na amostra estudada, pacientes com sobrepeso/obesidade conforme IMC(25) apresentaram chance 83% menor de EPMG que pacientes sem sobrepeso/obesidade. Ainda de maneira semelhante aos resultados discutidos anteriormente, pacientes com depleção de MLG conforme IMLG(20,35;14,65) e pacientes com depleção de massa muscular conforme MM<sub>apendicular</sub>(20;15) e conforme

$IMM_{apendicular}(7,23;5,67)$ , respectivamente, apresentaram chances 479%, 400% e 843% maiores de EPMG que pacientes sem depleção de MLG e massa muscular.

Na clínica, um teste altamente sensível é muito útil quando seu resultado é negativo e, ao contrário, um teste altamente específico é muito útil quando seu resultado é positivo<sup>192,193</sup>. De acordo com este estudo, portanto, os testes:  $IMC(25)$ ,  $IMLG(20,35;14,65)$  e  $GA/GG(1,0;0,8)$  são mais úteis quando negativos, para descartar o diagnóstico de EPMG — mais sensíveis (maior probabilidade de teste positivo na presença de EPMG que de teste negativo na ausência de EPMG);  $IMC(20)$ ,  $IMLG(17;15)$ ,  $MM_{apendicular}(19,75;15,02)$ ,  $MM_{apendicular}(20;15)$ ,  $IMM_{apendicular}(6,78;4,80)$ ,  $IMM_{apendicular}(7,23;5,67)$ ,  $IMM_{apendicular}(7,0;5,4)$ ,  $IMM_{apendicular}(7,0;5,5)$  e  $MM_{apendicular}/IMC(0,789;0,512)$  são mais úteis quando positivos, para confirmar a presença de EPMG — mais específicos (maior probabilidade de teste negativo na ausência de EPMG que de teste positivo na presença de EPMG).

Os VP permitem ao(à) clínico(a) estimar individualmente a probabilidade do(a) paciente apresentar ou não a doença dado que o teste é positivo ou negativo, ou seja, os VP representam a probabilidade pós-teste<sup>192</sup>. Na amostra estudada, o VP+ de todos os testes foi maior que seu VP-, ou seja, a probabilidade de presença de EPMG quando os testes são positivos é maior que a de ausência de EPMG quando os testes são negativos. Enfatiza-se que os VP variam conforme a prevalência da doença (probabilidade pré-teste)<sup>192-194</sup> e, por conseguinte, os VP dos testes antropométricos e de composição corporal podem ser menores ou maiores em outras amostras com menor ou maior prevalência de EPMG.

As RV combinam sensibilidade e especificidade para comparar a probabilidade de um teste com resultado positivo ou negativo entre pacientes com e sem a doença<sup>195,196</sup>. Quanto maior que 1,00 a RV+, maior é a chance de teste positivo na presença de doença<sup>195,197</sup>. Quanto menor que 1,00 a RV-, menor é chance de teste negativo na presença de doença<sup>195,197</sup>. Logo, neste estudo, a chance de teste positivo para  $IMLG(17;15)$ ,  $IMLG(20,35;14,65)$ ,  $MM_{apendicular}(19,75;15,02)$ ,  $MM_{apendicular}(20;15)$ ,  $IMM_{apendicular}(7,23;5,67)$ ,  $IMM_{apendicular}(7,0;5,5)$  e  $MM_{apendicular}/IMC(0,789;0,512)$  foi maior enquanto a chance de teste negativo para os mesmos foi menor em pacientes com EPMG que em pacientes sem EPMG —  $RV+ > 1,00$  e  $RV- < 1,00$ . Opostamente, a chance de teste positivo para  $IMC(25)$  e  $GA/GG(1,0;0,8)$  foi menor enquanto a chance de teste negativo para os mesmos foi maior em pacientes com EPMG que em pacientes sem EPMG —  $RV+ < 1,00$  e  $RV- > 1,00$ . Para  $IMC(20)$ ,  $IMM_{apendicular}(6,78;4,80)$  e  $IMM_{apendicular}(7,0;5,4)$ , que apresentaram RV+ indeterminadas e RV-



< 1,00, a chance de teste negativo foi menor em pacientes com EPMG que em pacientes sem EPMG.

Na amostra estudada, IMC(20) apresentou especificidade e VP+ máximos para EPMG. Para depleção de MC, tanto o parâmetro, que se destaca por sua simplicidade, quanto o ponto de corte são recomendados na DPOC<sup>12</sup>. IMLG(20,35;14,65), além de apresentar o maior VP- e o menor RV-, apresentou a maior acurácia. Para depleção de MLG, o parâmetro é recomendado na DPOC<sup>12</sup> e o ponto de corte foi determinado para brasileiros com DPOC<sup>163</sup>. IMM<sub>apendicular</sub>(6,78;4,80), assim como IMC(20), apresentou especificidade e VP+ máximos. Para depleção de massa muscular, o parâmetro e o critério do ponto de corte ( $\bar{x}$ -2s) são recomendados na DPOC<sup>12</sup>, enquanto o valor de referência do ponto de corte foi determinado para brasileiros<sup>164</sup>. IMM<sub>apendicular</sub>(7,23;5,67) apresentou a maior RV+. IMM<sub>apendicular</sub>(7,0;5,4), igualmente a IMC(20) e IMM<sub>apendicular</sub>(6,78;4,80), apresentou especificidade e VP+ máximos. Apesar de destacarem-se na acurácia diagnóstica para EPMG e embora o parâmetro e o critério do ponto de corte sejam recomendados na DPOC, os valores de referência dos pontos de corte de IMM<sub>apendicular</sub>(7,23;5,67) e IMM<sub>apendicular</sub>(7,0;5,4) não foram determinados nacionalmente. Diante disso, não são considerados adequados para identificação de depleção de massa muscular em brasileiros.

A curva ROC representa graficamente a proporção de V+ (sensibilidade) contra a proporção de F+ (1,00-especificidade) para os possíveis pontos de corte de um teste diagnóstico<sup>198,199</sup>. A AAC resume a capacidade discriminativa de um teste, em toda a sua gama de pontos de corte, para presença ou ausência da doença<sup>198</sup>. Dentre todas as AAC calculadas para EPMG neste estudo, encontrou-se significância e precisão moderada<sup>198</sup> para um parâmetro de MC (IMC), dois parâmetros de MG (IMG e GG) e um parâmetro de MM (MM<sub>apendicular</sub>/IMC), o que corroboraria a relação do tecido pulmonar com os tecidos adiposo e muscular demonstrada no fenótipo MOLT<sup>13</sup>. Analisando-se as AAC e os pontos de corte preliminarmente determinados para EPMG, inclusive quando não houve significância, nota-se que: para MC e MG, normalizadas ou não pelo quadrado da estatura, bem como para MLG, CMO, MM e MM<sub>apendicular</sub> normalizados pelo quadrado da estatura e para GA e GG, o diagnóstico de EPMG foi dado por valores abaixo dos novos pontos de corte; para MLG, CMO, MM e MM<sub>apendicular</sub> não normalizados, como também para MM<sub>apendicular</sub> normalizada pelo IMC e para GA/GG, o diagnóstico de EPMG foi dado por valores acima dos novos pontos de corte; a precisão diagnóstica de MC, MG, MLG, CMO, MM e MM<sub>apendicular</sub> para EPMG aumentou quando foram

normalizados pelo quadrado da estatura e a precisão diagnóstica de  $MM_{\text{apendicular}}$  para EPMG aumentou ainda mais quando foi normalizada pelo IMC.

Segundo Hoffman et al.<sup>182</sup>, existe uma relação direta entre  $ABA_{\text{inspiração}}$  e estatura, como também houve na amostra estudada. Talvez por isso o diagnóstico de EPMG por MLG, CMO, MM e  $MM_{\text{apendicular}}$  não normalizados tenha sido dado por valores acima dos novos pontos de corte — MLG, CMO, MM e  $MM_{\text{apendicular}}$  aumentam em função da estatura. Possivelmente por isso, também, a precisão diagnóstica de MC, MG, MLG, CMO, MM e  $MM_{\text{apendicular}}$  para EPMG tenha aumentado quando foram normalizados pelo quadrado da estatura — a precisão diagnóstica do denominador pode ter se sobreposto à precisão diagnóstica do numerador. Além disso, a precisão diagnóstica de  $MM_{\text{apendicular}}$  para EPMG aumentou ainda mais quando foi normalizada pelo IMC provavelmente pelo fato de o parâmetro englobar, além da  $MM_{\text{apendicular}}$ , a MC e a estatura — seu valor aumenta em função do aumento da  $MM_{\text{apendicular}}$ , da diminuição da MC e do aumento da estatura e, contrariamente, diminui em função da diminuição da  $MM_{\text{apendicular}}$ , do aumento da MC e da diminuição da estatura.

Os pontos de corte de parâmetros que apresentaram AAC significantes para EPMG (IMC, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$ ) neste estudo foram, então, testados. Encontraram-se diferenças entre a distribuição observada e a distribuição esperada na comparação de proporções geradas a partir de  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$  com proporções geradas a partir dos novos pontos de corte de IMC, GG e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$ , sugerindo existência de dependência entre as classificações. Ademais, pacientes com IMC e GG menores e pacientes com  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  maior que seus novos pontos de corte apresentaram chance 493%, 407% e 407% maior de EPMG que pacientes com IMC e GG maiores e pacientes com  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  menor que seus novos pontos de corte, respectivamente. Além do mais, essas novas classificações apresentaram valores de acurácia comparáveis aos das classificações de IMLG(20,35;14,65) e  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$ , que apresentaram os maiores valores de acurácia dentre as classificações analisadas anteriormente. Duas dessas novas classificações apresentaram  $S > E$  (GG e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$ ), enquanto as outras duas apresentaram  $S < E$  (IMC e IMG). Todas essas novas classificações apresentaram  $VP+ > VP-$ ,  $RV+ > 1,00$  e  $RV- < 1,00$ . Os novos pontos de corte de IMC, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  para EPMG foram determinados a partir de AAC que não chegaram a alcançar 0,8, valor a partir do qual se indica que o teste diagnóstico apresenta uma precisão muito boa<sup>196</sup>. Ademais, esses novos pontos de corte foram determinados para a amostra total, sem especificação de sexo. Com base em um erro tipo I de 0,05, um erro tipo II de 0,20, uma AAC de 0,80 e as taxas de alocação de EPMG de 0,17 e 1,43 encontradas

neste estudo em homens e em mulheres, respectivamente, calculou-se um tamanho amostral de 37 pacientes para o sexo masculino (32 casos e 5 controles) e de 22 pacientes para o sexo feminino (9 casos e 13 controles) (<http://biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>) para a geração de pontos de corte definitivos.

Algumas evidências científicas sugerem possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionando composição corporal e estrutura pulmonar. Celli et al.<sup>13</sup> observaram que pacientes com EPMG apresentam concentração sérica de citocinas relacionadas a mecanismos de manutenção e reparo tecidual menores que pacientes sem EPMG. Distinção do perfil metabólico entre os quartis de menor e maior enfisema pulmonar também foi observada por Celli et al.<sup>13</sup>. Ubhi et al.<sup>200</sup> encontraram maior *turnover* proteico em pacientes com DPOC, com maior degradação de proteínas tanto em pacientes enfisematosos comparativamente a não enfisematosos quanto em pacientes caquéticos comparativamente a não caquéticos. Engelen et al.<sup>201</sup> demonstraram que exercícios de baixa intensidade suprimem o *turnover* de proteínas e ureia em pacientes com DPOC enfisematosos. Sugiyama et al.<sup>202</sup> evidenciaram que a irisina, uma miocina, relaciona-se inversamente com  $ABA_{\text{inspiração}}$  e diretamente com MLG e MM (MLG, IMLG e MM) em pacientes com DPOC. *In vitro*, Sugiyama ainda demonstraram que a irisina inibe a apoptose epitelial, uma das principais causas da progressão do enfisema pulmonar. Hanson et al.<sup>203</sup> observaram que pacientes com DPOC que reportaram consumo recente de alimentos relacionados a uma dieta saudável (frutas, peixes, laticínios e chás) apresentaram menos enfisema pulmonar basal e menor progressão do mesmo após seguimento de três anos. Coxson et al.<sup>204</sup> encontraram maiores medidas de enfisema pulmonar em pacientes com anorexia nervosa em comparação a controles saudáveis, indicando que a restrição energética de longo prazo se relaciona à depleção de tecido pulmonar. Carolan et al.<sup>205</sup> evidenciaram que a adiponectina plasmática associa-se positivamente à  $ABA_{\text{inspiração}}$  e negativamente ao IMC e à raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 15 mm (Pi15) em pacientes com DPOC.

A avaliação não invasiva da estrutura pulmonar por TC quantitativa de tórax viabiliza a identificação de aspectos morfológicos que contribuem para a obstrução ao fluxo aéreo — enfisema pulmonar, espessamento de parede brônquica e aprisionamento aéreo<sup>206</sup>. Apesar de suas informações acerca de alterações fisiopatológicas inerentes à DPOC, a TC quantitativa de tórax ainda não foi incorporada às diretrizes clínicas para diagnóstico, avaliação prognóstica ou direcionamento terapêutico<sup>207</sup>. Os potenciais riscos de exposição cumulativa à radiação, o alto custo, o tempo de análise prolongado, a necessidade de garantia de qualidade detalhada e

a necessidade de calibração precisa do *scanner* limitam sua realização seriada na prática clínica<sup>58</sup>. A DXA, por outro lado, permite a avaliação não invasiva da composição corporal com baixa radiação e tempo breve de varredura<sup>208</sup>. O único método considerado apropriado para a triagem simultânea de osteoporose, redistribuição de gordura e sarcopenia pela ERS, em sua declaração sobre avaliação e terapia nutricional na DPOC<sup>12</sup>, foi a DXA.

Além do uso primário da DXA para a avaliação da composição corporal, aventa-se, a partir dos resultados deste estudo, sua utilização secundária para a avaliação da estrutura pulmonar, evitando o uso da TC e permitindo a identificação de atributos fenotípicos da DPOC. Dadas as desvantagens da TC e as vantagens da DXA, ao reduzir a necessidade de avaliação por TC em pacientes com DPOC, a avaliação por DXA beneficiaria os mesmos e o sistema de saúde. Este foi um dos poucos estudos a investigar a relação entre estrutura pulmonar e composição corporal avaliada por DXA. Além do mais, não se limitou a avaliar enfisema pulmonar, espessamento de parede brônquica e composição corporal total, mas avaliou inclusive o aprisionamento aéreo e a composição corporal segmentar. Foi, além disso, pioneiro na proposta de triagem de EPMG por meio da avaliação da composição corporal. Em geral, os resultados deste estudo são compatíveis com os fenótipos *pink puffer*, *blue bloater* e MOLT. Ao suportar a hipótese de existência de relação entre estrutura pulmonar e composição corporal na DPOC, os resultados deste estudo permitem avançar no conhecimento sobre a complexidade dessa enfermidade. Essa relação ainda reforça a necessidade de uma abordagem de intervenção integrada e multimodal para os fenótipos da DPOC, como advogou, em sua declaração sobre avaliação e terapia nutricional na DPOC, a ERS<sup>12</sup>.

O tamanho amostral pode ter limitado algumas das análises deste estudo. Convenciona-se um poder estatístico mínimo de 0,80 para a garantia de uma alta probabilidade de observação de um possível efeito<sup>209</sup>. Esse valor de poder estatístico não foi atingido em 94,6% das análises realizadas por coeficientes de correlação, 90,0% das análises realizadas por testes de comparação entre variáveis contínuas, 100,0% das análises realizadas por testes de comparação entre variáveis categóricas e 100,0% das análises realizadas por regressão logística. É provável, em tal caso, que a significância não tenha sido alcançada em alguns dos resultados por conta de erro tipo II. Ainda assim, 10,8% das análises realizadas por coeficientes de correlação, 40,0% das análises realizadas por testes de comparação entre variáveis contínuas, 50,0% das análises realizadas por testes de comparação entre variáveis categóricas e 43,8% das análises realizadas por regressão logística alcançaram significância estatística. Além disso, muitos dos resultados atingiram um tamanho de efeito grande ou muito grande<sup>210</sup> — 7,6% das

análises realizadas por coeficientes de correlação, 35,0% das análises realizadas por testes de comparação entre variáveis contínuas, 75,0% das análises realizadas por testes de comparação entre variáveis categóricas e 68,8% das análises realizadas por regressão logística. Sendo vinculado a um estudo de coorte em andamento, ressaltam-se as possibilidades de inclusão de novos pacientes para aumento do tamanho amostral e, além do mais, de acompanhamento da amostra estudada para futuras análises longitudinais dos dados.

Outra possível limitação é a proporção de EPMG, além dos valores de P15 e  $ABA_{\text{inspiração}}$ , na amostra estudada, que talvez não represente a estrutura pulmonar na população de pacientes com DPOC brasileiros. O critério de elegibilidade (encaminhamento ao ambulatório de Pneumologia especializado em DPOC do HU — UFSC) pode ter selecionado pacientes com mais enfisema pulmonar e mais pacientes com EPMG, pois, em geral: são encaminhados a ambulatórios de Pneumologia especializados em DPOC pacientes com maior gravidade da limitação ao fluxo aéreo, com maior risco de exacerbação e/ou com mais sintomas; pacientes acompanhados em serviços públicos brasileiros podem não apresentar condições de manter a otimização de seu tratamento e, conseqüentemente, podem apresentar evolução distinta daqueles acompanhados em serviço privado. Ao mesmo tempo, a amostragem não probabilística pode ter selecionado pacientes com melhor controle clínico por receberem prescrições terapêuticas e orientações sobre a enfermidade mais adequadas em um ambulatório especializado.

## 6 CONCLUSÕES

- A prevalência de EPMG em pacientes com DPOC acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study* é alta.
- Nesses pacientes, o enfisema pulmonar aumenta em função de aumento em estatura e de diminuição em MC e MG. O espessamento de parede brônquica, de maneira inversa, aumenta em função de aumento em MC e MG nesses pacientes. Ainda nesses pacientes, o aprisionamento aéreo aumenta em função de aumento em estatura, MLG e MM e de diminuição em MG. A relação entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal comporta-se distintamente em classes de IMC.
- Nesses pacientes, o enfisema pulmonar é discriminado por classes de sobrepeso/obesidade, depleção de MC, depleção de MLG, obesidade abdominal e depleção de massa muscular, enquanto o espessamento de parede brônquica é discriminado por classes de sobrepeso/obesidade e o aprisionamento aéreo é discriminado por classes de depleção de MC, depleção de MLG e depleção de massa muscular. Em geral: pacientes com sobrepeso/obesidade apresentam menos enfisema pulmonar e mais espessamento de parede brônquica; pacientes com depleção nutricional (de MC, MLG e/ou massa muscular) apresentam mais enfisema pulmonar e mais aprisionamento aéreo; pacientes com obesidade abdominal apresentam menos enfisema pulmonar.
- Existem diferenças em distribuições observada e esperada entre a classificação de EPMG e classificações de sobrepeso/obesidade, depleção de MLG e depleção de massa muscular nesses pacientes.
- Há menor chance de EPMG nos pacientes com sobrepeso/obesidade e maior chance de EPMG em pacientes com depleção de MLG e em pacientes com depleção de massa muscular.

- Nesses pacientes, em geral: as classificações de sobrepeso/obesidade e de obesidade abdominal apresentam maior probabilidade de teste positivo na presença de EPMG que de teste negativo na ausência de EPMG; classificações de depleção nutricional apresentam maior probabilidade de teste negativo na ausência de EPMG que de teste positivo na presença de EPMG; as classificações antropométricas e de composição corporal apresentam maior probabilidade de presença de EPMG em testes positivos que de ausência de EPMG em testes negativos; a chance de testes positivos para depleção nutricional (de MC, MLG e/ou massa muscular) é maior, a chance de testes negativos para depleção nutricional é menor, a chance de testes positivos para sobrepeso/obesidade e obesidade abdominal é menor e a chance de testes negativos para sobrepeso/obesidade e obesidade abdominal é maior naqueles com EPMG que naqueles sem EPMG.
- IMC, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  apresentam precisão moderada para a classificação de EPMG nesses pacientes.
- Existem diferenças de distribuições observada e esperada entre a classificação de EPMG e as classificações de IMC, GG e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  determinadas preliminarmente na amostra estudada.
- Há maior chance de EPMG em pacientes com IMC menor, GG menor e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  maior que seus pontos de corte determinados preliminarmente na amostra estudada.
- As classificações de IMC, IMG, GG e  $MM_{\text{apendicular}}/\text{IMC}$  determinadas preliminarmente na amostra estudada apresentam valores de acurácia para a classificação de EPMG comparáveis aos maiores valores de acurácia para a classificação de EPMG apresentados pelas classificações antropométricas e de composição corporal pré-existentes analisadas neste estudo.

Depois que o tamanho amostral for aumentado e que as classificações de composição corporal para EPMG forem revisadas, as mesmas deverão ser testadas em outra(s) amostra(s) a

fim de analisar sua validade externa. A partir de então, o EPMG poderá ser triado na prática clínica por meio da avaliação da composição corporal. Os resultados deste estudo suportam a hipótese de existência de relação entre estrutura pulmonar e composição corporal total e segmentar na DPOC.



## 7 PERSPECTIVAS

Planeja-se a utilização dos resultados deste estudo inicialmente nos seguintes manuscritos: caracterização do estado nutricional de pacientes com diagnóstico definitivo de DPOC<sup>69</sup>; concordância entre parâmetros e pontos de corte de depleção de massa muscular conforme definições operacionais de sarcopenia em pacientes com DPOC; relação de composição corporal com estrutura e função pulmonar em pacientes com DPOC; precisão diagnóstica da composição corporal na triagem de EPMG.

No *Follow-COPD Cohort Study*, a TC de tórax é realizada inclusive para a avaliação da composição corporal, assim como a TC de coxa e três tipos de análise por impedância bioelétrica (BIA). Avalia-se a força muscular conforme os protocolos de Southampton e da *American Society of Hand Therapists* (ASHT) para dinamometria de preensão palmar. A força muscular é avaliada, ainda, por meio da dinamometria de extensão de joelho e do teste senta-levanta de cinco repetições (TSL5r). A performance física é avaliada por meio do teste de marcha de quatro metros (TM4m), da *Short Physical Performance Battery* (SPPB), do teste *timed up and go* (TUG), do teste senta-levanta de um minuto (TSL1min) e do teste de caminhada de seis minutos (TC6min). Todas essas avaliações poderão ser usadas na análise de parâmetros de quantidade e função muscular em manuscritos sobre sarcopenia.

A DXA é realizada no *Follow-COPD Cohort Study* inclusive para a densitometria óssea, enquanto o ecocardiograma bidimensional com *doppler* (ECO) e a ultrassonografia (US) de carótidas são realizados para avaliação de estrutura e função cardiovascular. São solicitados, ademais, exames laboratoriais sanguíneos, tais como hemograma, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicérides e vitamina D. Considerando que pacientes identificados com MOLT referem mais osteoporose e menos doenças cardiovasculares/diabetes e, além disso, apresentam perfil inflamatório e metabólico distinto<sup>13</sup>, as variáveis dessas avaliações, juntamente às avaliações de estrutura pulmonar e composição corporal, poderão ser utilizadas para analisar objetivamente parâmetros clínicos relacionados a esse fenótipo da DPOC.

Ademais, no *Follow-COPD Cohort Study*, são aplicadas outras medidas de desfechos relatados pelos pacientes (MDRP) além da mMRC e do CAT, como por exemplo: *Clinical COPD Questionnaire* (CCQ); *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ); *Mini Nutritional Assessment* (MNA); *Tilburg Frailty Indicator* (TFI — parte B); escala *Self-Reported Functional Limitation* (SRFL). Assim, será possível analisar as relações de estrutura

pulmonar e composição corporal com controle clínico, qualidade de vida relacionada à saúde, risco nutricional, fragilidade e limitação funcional física.

## REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2020 Report. Published online 2020. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
2. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(3 Pt 2):S3-8. doi:10.1164/ajrccm/140.3\_Pt\_2.S3
3. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology.* 2015;277(1):192-205. doi:10.1148/radiol.2015141579
4. Ziegler-Heitbrock L, Frankenberger M, Heimbeck I, et al. The EvA study: aims and strategy. *Eur Respir J.* 2012;40(4):823-829. doi:10.1183/09031936.00142811
5. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J.* 2008;31(4):869-873. doi:10.1183/09031936.00111707
6. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD.* 2010;7(1):32-43. doi:10.3109/15412550903499522
7. Couper D, LaVange LM, Han M, et al. Design of the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS). *Thorax.* 2014;69(5):491-494. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203897
8. Bourbeau J, Tan WC, Benedetti A, et al. Canadian Cohort Obstructive Lung Disease (CanCOLD): Fulfilling the need for longitudinal observational studies in COPD. *COPD.* 2014;11(2):125-132. doi:10.3109/15412555.2012.665520
9. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(5):598-604. doi:10.1164/rccm.200912-1843CC
10. Agusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122. doi:10.1186/1465-9921-11-122
11. Filley GF, Beckwitt HJ, Reeves JT, Mitchell RS. Chronic obstructive bronchopulmonary disease. II. Oxygen transport in two clinical types. *Am J Med.* 1968;44(1):26-38.
12. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1504-1520. doi:10.1183/09031936.00070914

13. Celli BR, Locantore N, Tal-Singer R, et al. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur Respir J*. 2018;51(2). doi:10.1183/13993003.02146-2017
14. Agusti AGN. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med*. 2005;99(6):670-682. doi:10.1016/j.rmed.2004.11.006
15. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):e15-62. doi:10.1164/rccm.201402-0373ST
16. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4 Pt 2):S1-40. doi:10.1164/ajrccm.159.supplement\_1.99titlepage
17. Correa-de-Araujo R, Hadley E. Skeletal muscle function deficit: a new terminology to embrace the evolving concepts of sarcopenia and age-related muscle dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):591-594. doi:10.1093/gerona/glt208
18. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169
19. Evans RA, Morgan MDL. The systemic nature of chronic lung disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(2):283-293. doi:10.1016/j.ccm.2014.02.009
20. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-159. doi:10.1016/j.clnu.2009.12.004
21. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034
22. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249-256. doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003
23. Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, et al. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(6):403-409. doi:10.1016/j.jamda.2011.04.014
24. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95-101. doi:10.1016/j.jamda.2013.11.025
25. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547-558. doi:10.1093/gerona/glu010

26. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):956-961. doi:10.1002/jcsm.12483
27. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(4):355-366. doi:10.1017/S0029665115000129
28. Engelen MP, Schols AM, Heidendal GA, Wouters EF. Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(6):1298-1303. doi:10.1093/ajcn/68.6.1298
29. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):566-572. doi:10.1097/MCO.0b013e32830b5f23
30. Engelen MP, Schols AM, Does JD, Wouters EF. Skeletal muscle weakness is associated with wasting of extremity fat-free mass but not with airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(3):733-738. doi:10.1093/ajcn/71.3.733
31. Vanderburgh PM. Fat distribution: its physiological significance, health implications, and its adaptation to exercise training. *Mil Med*. 1992;157(4):189-192.
32. Björntorp P. Regional patterns of fat distribution. *Ann Intern Med*. 1985;103(6 ( Pt 2)):994-995.
33. Lee M-J, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):1-11. doi:10.1016/j.mam.2012.10.001
34. Heymsfield SB, Scherzer R, Pietrobelli A, Lewis CE, Grunfeld C. Body mass index as a phenotypic expression of adiposity: quantitative contribution of muscularity in a population-based sample. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(12):1363-1373. doi:10.1038/ijo.2009.184
35. Prado CMM, Siervo M, Mire E, et al. A population-based approach to define body-composition phenotypes. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(6):1369-1377. doi:10.3945/ajcn.113.078576
36. Engelen MP, Schols AM, Lamers RJ, Wouters EF. Different patterns of chronic tissue wasting among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr*. 1999;18(5):275-280. doi:10.1016/s0261-5614(98)80024-1
37. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, et al. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*. 2009;64(1):20-25. doi:10.1136/thx.2008.097543

38. Kurosaki H, Ishii T, Motohashi N, et al. Extent of emphysema on HRCT affects loss of fat-free mass and fat mass in COPD. *Intern Med.* 2009;48(1):41-48. doi:10.2169/internalmedicine.48.1102
39. Rutten EPA, Grydeland TB, Pillai SG, et al. Quantitative CT: Associations between Emphysema, Airway Wall Thickness and Body Composition in COPD. *Pulm Med.* 2011;2011:419328. doi:10.1155/2011/419328
40. United Nations (UN) - General Assembly. Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. Published online 2012. [https://www.who.int/nmh/events/un\\_ncd\\_summit2011/political\\_declaration\\_en.pdf](https://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/political_declaration_en.pdf)
41. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Glob Heart.* 2016;11(4):393-397. doi:10.1016/j.gheart.2016.10.024
42. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7
43. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
44. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Published online 2010. [https://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report\\_full\\_en.pdf](https://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf)
45. Prince MJ, Wu F, Guo Y, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet.* 2015;385(9967):549-562. doi:10.1016/S0140-6736(14)61347-7
46. Burney P. Chronic respiratory disease - the acceptable epidemic? *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):29-32. doi:10.7861/clinmedicine.17-1-29
47. Criner RN, Han MK. COPD Care in the 21st Century: A Public Health Priority. *Respir Care.* 2018;63(5):591-600. doi:10.4187/respcare.06276
48. Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:871-888. doi:10.2147/COPD.S49621
49. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, et al. Examining patterns of multimorbidity, polypharmacy and risk of adverse drug reactions in chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional UK Biobank study. *BMJ Open.* 2018;8(1):e018404. doi:10.1136/bmjopen-2017-018404

50. Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J*. 2015;45(3):790-806. doi:10.1183/09031936.00229714
51. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Med Clin North Am*. 2012;96(4):713-727. doi:10.1016/j.mcna.2012.02.007
52. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370(9589):765-773. doi:10.1016/S0140-6736(07)61380-4
53. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV<sub>1</sub>. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss:3-12. doi:10.2147/COPD.S85976
54. Martinez CH, Chen Y-H, Westgate PM, et al. Relationship between quantitative CT metrics and health status and BODE in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012;67(5):399-406. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201185
55. Lee JS, Huh JW, Chae EJ, et al. Response patterns to bronchodilator and quantitative computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32(1):12-18. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01046.x
56. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology*. 2016;21(2):224-236. doi:10.1111/resp.12611
57. Bafadhel M, Umar I, Gupta S, et al. The role of CT scanning in multidimensional phenotyping of COPD. *Chest*. 2011;140(3):634-642. doi:10.1378/chest.10-3007
58. Coxson HO, Leipsic J, Parraga G, Sin DD. Using pulmonary imaging to move chronic obstructive pulmonary disease beyond FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):135-144. doi:10.1164/rccm.201402-0256PP
59. Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014;69(9):857-864. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205507
60. Castaldi PJ, Benet M, Petersen H, et al. Do COPD subtypes really exist? COPD heterogeneity and clustering in 10 independent cohorts. *Thorax*. 2017;72(11):998-1006. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209846
61. Agustí A. Phenotypes and disease characterization in chronic obstructive pulmonary disease. Toward the extinction of phenotypes? *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10 Suppl:S125-130. doi:10.1513/AnnalsATS.201303-055AW
62. Agustí A, MacNee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2013;68(7):687-690. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202772
63. Vestbo J, Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed--urgently. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(7):863-864. doi:10.1164/rccm.201004-0602ED

64. Munhoz da Rocha Lemos Costa T, Costa FM, Jonasson TH, Moreira CA, Boguszewski CL, Borba VZC. Body composition and sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Endocrine*. 2018;60(1):95-102. doi:10.1007/s12020-018-1533-4
65. Baarnes CB, Thuesen BH, Linneberg A, Ustrup AS, Pedersen SK, Ulrik CS. Predictors of accelerated FEV1 decline in adults with airflow limitation-Findings from the Health2006 cohort. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479973119838278. doi:10.1177/1479973119838278
66. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):19-27. doi:10.1007/s40520-016-0717-0
67. Shen W, Wang Z, Punyanita M, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res*. 2003;11(1):5-16. doi:10.1038/oby.2003.3
68. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para testes de função pulmonar. *J Bras Pneumol*. 28:1-221.
69. Lowe KE, Regan EA, Anzueto A, et al. COPDGene® 2019: Redefining the Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(5):384-399. doi:10.15326/jcopdf.6.5.2019.0149
70. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):1540-1551. doi:10.1164/rccm.201710-2028PP
71. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-946.
72. Cavalli F. Prevalência de DPOC em Florianópolis e fatores associados: estudo de base populacional. Published online 2015.
73. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971-985. doi:10.1378/chest.14-2535
74. Menezes AMB, Victora CG, Perez-Padilla R, PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:15. doi:10.1186/1471-2288-4-15
75. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005;366(9500):1875-1881. doi:10.1016/S0140-6736(05)67632-5
76. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for



- the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691-706. doi:10.1016/S2213-2600(17)30293-X
77. GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2018;392(10149):760-775. doi:10.1016/S0140-6736(18)31221-2
  78. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1151-1210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9
  79. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1859-1922. doi:10.1016/S0140-6736(18)32335-3
  80. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364(9435):709-721. doi:10.1016/S0140-6736(04)16900-6
  81. Hogg JC. Lung structure and function in COPD. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(5):467-479.
  82. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(1):182-185. doi:10.1164/arrd.1985.132.1.182
  83. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:435-459. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145
  84. Hardin M, Silverman EK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genetics: A Review of the Past and a Look Into the Future. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(1):33-46. doi:10.15326/jcopdf.1.1.2014.0120
  85. Ragland MF, Benway CJ, Lutz SM, et al. Genetic Advances in COPD: Insights from COPDGene. *Am J Respir Crit Care Med.* Published online March 25, 2019. doi:10.1164/rccm.201808-1455SO
  86. Agustí A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):324-326. doi:10.1016/S2213-2600(18)30060-2
  87. Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1248-1256. doi:10.1056/NEJMra1900475
  88. Antuni JD, Barnes PJ. Evaluation of Individuals at Risk for COPD: Beyond the Scope of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016;3(3):653-667. doi:10.15326/jcopdf.3.3.2016.0129

89. Fischer BM, Pavlisko E, Voynow JA. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:413-421. doi:10.2147/COPD.S10770
90. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):71-86. doi:10.1016/j.ccm.2013.10.004
91. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):515-548. doi:10.1124/pr.56.4.2
92. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013;144(1):266-273. doi:10.1378/chest.12-2664
93. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):16-27. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.011
94. Churg A, Wright JL. Proteases and emphysema. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(2):153-159. doi:10.1097/01.mcp.0000149592.51761.e3
95. Noguera A, Gomez C, Faner R, et al. An investigation of the resolution of inflammation (catabasis) in COPD. *Respir Res.* 2012;13:101. doi:10.1186/1465-9921-13-101
96. Aoshiha K, Nagai A. Senescence hypothesis for the pathogenetic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(7):596-601. doi:10.1513/pats.200904-017RM
97. Agustí A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax.* 2003;58(10):832-834. doi:10.1136/thorax.58.10.832
98. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360(23):2445-2454. doi:10.1056/NEJMra0804752
99. Faner R, Cruz T, Agusti A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013;9(9):821-833. doi:10.1586/1744666X.2013.828875
100. Hikichi M, Mizumura K, Maruoka S, Gon Y. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 17):S2129-S2140. doi:10.21037/jtd.2019.10.43
101. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165-1185. doi:10.1183/09031936.00128008
102. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):101-130. doi:10.1016/j.ccm.2013.10.007
103. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-580. doi:10.1136/thx.2003.019588

104. Su B, Liu T, Fan H, et al. Inflammatory Markers and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0150586. doi:10.1371/journal.pone.0150586
105. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797-799. doi:10.1016/S0140-6736(07)61383-X
106. Chetty U, McLean G, Morrison D, Agur K, Guthrie B, Mercer SW. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2017;67(658):e321-e328. doi:10.3399/bjgp17X690605
107. Vanfleteren LEGW, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728-735. doi:10.1164/rccm.201209-1665OC
108. Yeo J, Karimova G, Bansal S. Co-morbidity in older patients with COPD--its impact on health service utilisation and quality of life, a community study. *Age Ageing*. 2006;35(1):33-37. doi:10.1093/ageing/afj002
109. Putcha N, Puhan MA, Hansel NN, Drummond MB, Boyd CM. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001-2008. *COPD*. 2013;10(3):324-332. doi:10.3109/15412555.2012.744963
110. Roberts CM, Stone RA, Lowe D, Pursey NA, Buckingham RJ. Co-morbidities and 90-day outcomes in hospitalized COPD exacerbations. *COPD*. 2011;8(5):354-361. doi:10.3109/15412555.2011.600362
111. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121(5):1441-1448.
112. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376-1384. doi:10.1016/j.rmed.2013.05.001
113. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-161. doi:10.1164/rccm.201201-0034OC
114. Frei A, Muggensturm P, Putcha N, et al. Five comorbidities reflected the health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the newly developed COMCOLD index. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(8):904-911. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.03.005
115. Putcha N, Puhan MA, Drummond MB, et al. A simplified score to quantify comorbidity in COPD. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114438. doi:10.1371/journal.pone.0114438
116. Agustí AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):367-370; discussion 371-372. doi:10.1513/pats.200504-026SR

117. Montes de Oca M, Tálamo C, Perez-Padilla R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. *Respir Med.* 2008;102(5):642-650. doi:10.1016/j.rmed.2007.12.025
118. van de Bool C, Gosker HR, van den Borst B, Op den Kamp CM, Slot IGM, Schols AMWJ. Muscle Quality is More Impaired in Sarcopenic Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(5):415-420. doi:10.1016/j.jamda.2015.12.094
119. van de Bool C, Rutten EPA, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. Antagonistic implications of sarcopenia and abdominal obesity on physical performance in COPD. *Eur Respir J.* 2015;46(2):336-345. doi:10.1183/09031936.00197314
120. van de Bool C, Mattijssen-Verdonschot C, van Melick PPMJ, et al. Quality of dietary intake in relation to body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease eligible for pulmonary rehabilitation. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(2):159-165. doi:10.1038/ejcn.2013.257
121. Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EFM, Schols AMWJ. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2007;62(11):944-949. doi:10.1136/thx.2007.078980
122. Taivassalo T, Hussain SNA. Contribution of the Mitochondria to Locomotor Muscle Dysfunction in Patients With COPD. *Chest.* 2016;149(5):1302-1312. doi:10.1016/j.chest.2015.11.021
123. Janaudis-Ferreira T, Wadell K, Sundelin G, Lindström B. Thigh muscle strength and endurance in patients with COPD compared with healthy controls. *Respir Med.* 2006;100(8):1451-1457. doi:10.1016/j.rmed.2005.11.001
124. Calik-Kutukcu E, Savci S, Saglam M, et al. A comparison of muscle strength and endurance, exercise capacity, fatigue perception and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy subjects: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:6. doi:10.1186/1471-2466-14-6
125. Sun Y, Milne S, Jaw JE, et al. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res.* 2019;20(1):236. doi:10.1186/s12931-019-1209-5
126. Wei Y-F, Tsai Y-H, Wang C-C, Kuo P-H. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD - subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2723-2729. doi:10.2147/COPD.S138571
127. Hallin R, Koivisto-Hursti U-K, Lindberg E, Janson C. Nutritional status, dietary energy intake and the risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2006;100(3):561-567. doi:10.1016/j.rmed.2005.05.020

128. Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2007;101(9):1954-1960. doi:10.1016/j.rmed.2007.04.009
129. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, et al. Body mass index and prognosis in patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(2):81-86. doi:10.1007/s13539-011-0023-9
130. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(1):79-83. doi:10.1164/rccm.200506-969OC
131. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):53-59. doi:10.1093/ajcn.82.1.53
132. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):809-813. doi:10.1164/rccm.2107031
133. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(2):115-120. doi:10.1136/thx.2006.062026
134. van den Borst B, Gosker HR, Schols AMWJ. Central fat and peripheral muscle: partners in crime in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(1):8-13. doi:10.1164/rccm.201208-1441OE
135. Ukropec J, Ukropcova B, Kurdiová T, Gasperikova D, Klimes I. Adipose tissue and skeletal muscle plasticity modulates metabolic health. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(5):357-368. doi:10.1080/13813450802535812
136. Ran N, Pang Z, Gu Y, et al. An Updated Overview of Metabolomic Profile Changes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Metabolites*. 2019;9(6). doi:10.3390/metabo9060111
137. Chen H, Li Z, Dong L, Wu Y, Shen H, Chen Z. Lipid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1009-1018. doi:10.2147/COPD.S196210
138. Tsoukalas D, Sarandi E, Thanasoula M, et al. Metabolic Fingerprint of Chronic Obstructive Lung Diseases: A New Diagnostic Perspective. *Metabolites*. 2019;9(12). doi:10.3390/metabo9120290
139. Engelen MPKJ, Schols AMWJ. Altered amino acid metabolism in chronic obstructive pulmonary disease: new therapeutic perspective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2003;6(1):73-78. doi:10.1097/00075197-200301000-00011

140. Arner P. Fat Tissue Growth and Development in Humans. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2018;89:37-45. doi:10.1159/000486491
141. Remels AHV, Gosker HR, Langen RCJ, Schols AMWJ. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol.* 2013;114(9):1253-1262. doi:10.1152/jappphysiol.00790.2012
142. Langen RCJ, Gosker HR, Remels AHV, Schols AMWJ. Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45(10):2245-2256. doi:10.1016/j.biocel.2013.06.015
143. Agustí AGN, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):485-489. doi:10.1164/rccm.2108013
144. Kneppers AEM, Langen RCJ, Gosker HR, et al. Increased Myogenic and Protein Turnover Signaling in Skeletal Muscle of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients With Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(7):637.e1-637.e11. doi:10.1016/j.jamda.2017.04.016
145. Gedebjerg A, Szépligeti SK, Wackerhausen L-MH, et al. Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):204-212. doi:10.1016/S2213-2600(18)30002-X
146. Faner R, Noell G, Badia JR, et al. Distribution, temporal stability and association with all-cause mortality of the 2017 GOLD groups in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2018;141:14-19. doi:10.1016/j.rmed.2018.06.015
147. Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, et al. Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography. *Eur Respir J.* 2016;48(1):92-103. doi:10.1183/13993003.01878-2015
148. Pinto LM, Alghamdi M, Benedetti A, Zaihra T, Landry T, Bourbeau J. Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review. *Respir Res.* 2015;16:50. doi:10.1186/s12931-015-0208-4
149. Sobradillo P, García-Aymerich J, Agustí À. [Clinical phenotypes of COPD]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46 Suppl 11:8-11. doi:10.1016/S0300-2896(10)70056-9
150. Anderson D, Macnee W. Targeted treatment in COPD: a multi-system approach for a multi-system disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:321-335.
151. Segreti A, Stirpe E, Rogliani P, Cazzola M. Defining phenotypes in COPD: an aid to personalized healthcare. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(4):381-388. doi:10.1007/s40291-014-0100-9
152. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(6 Pt 2):1-120.

153. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*. 2008;34(12):1008-1018.
154. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-654. doi:10.1183/09031936.00102509
155. Silva GPF da, Morano MTAP, Viana CMS, Magalhães CB de A, Pereira EDB. Portuguese-language version of the COPD Assessment Test: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):402-408. doi:10.1590/S1806-37132013000400002
156. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-161. doi:10.1183/09031936.05.00034505
157. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-338. doi:10.1183/09031936.05.00034805
158. Culver BH, Graham BL, Coates AL, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1463-1472. doi:10.1164/rccm.201710-1981ST
159. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):397-406.
160. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) - Anthropometry Procedures Manual. Published online 2017. [https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2017-2018/manuals/2017\\_Anthropometry\\_Procedures\\_Manual.pdf](https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2017-2018/manuals/2017_Anthropometry_Procedures_Manual.pdf)
161. World Health Organization (WHO) - Expert Committee on Physical Status. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Published online 1995. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO\\_TRS\\_854.pdf;jsessionid=610D2F1ACB41DD97BAFA476DA58082AA?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf;jsessionid=610D2F1ACB41DD97BAFA476DA58082AA?sequence=1)
162. Libber J, Binkley N, Krueger D. Clinical observations in total body DXA: technical aspects of positioning and analysis. *J Clin Densitom*. 2012;15(3):282-289. doi:10.1016/j.jocd.2011.12.003
163. Travassos A, Rodrigues A, Furlanetto KC, et al. Fat-free mass depletion in patients with COPD in Brazil: development of a new cutoff point and its relation with mortality and extrapulmonary manifestations. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(11):1285-1290. doi:10.1038/ejcn.2017.105
164. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2006;35(2):237-242. doi:10.1093/ije/dyi290

165. Unal I. Defining an Optimal Cut-Point Value in ROC Analysis: An Alternative Approach. *Comput Math Methods Med.* 2017;2017:3762651. doi:10.1155/2017/3762651
166. Marchioro J, Gazzotti MR, Moreira GL, et al. Anthropometric status of individuals with COPD in the city of São Paulo, Brazil, over time - analysis of a population-based study. *J Bras Pneumol.* 2019;45(6):e20170157. doi:10.1590/1806-3713/e20170157
167. Miller A, Strauss BJ, Mol S, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry is the method of choice to assess body composition in COPD. *Respirology.* 2009;14(3):411-418. doi:10.1111/j.1440-1843.2009.01499.x
168. van den Borst B, Gosker HR, Wesseling G, et al. Low-grade adipose tissue inflammation in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6):1504-1512. doi:10.3945/ajcn.111.023911
169. Gosker HR, Engelen MPKJ, van Mameren H, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):113-119. doi:10.1093/ajcn/76.1.113
170. Rutten EPA, Breyer MK, Spruit MA, et al. Abdominal fat mass contributes to the systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr.* 2010;29(6):756-760. doi:10.1016/j.clnu.2010.04.007
171. Makarevich AE, Lemiasheuskaya S. Dynamics of body composition in male patients during chronic obstructive pulmonary disease (COPD) development. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(6):424-430. doi:10.5603/PiAP.2015.0070
172. Kim KM, Jang HC, Lim S. Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *Korean J Intern Med.* 2016;31(4):643-650. doi:10.3904/kjim.2016.015
173. Cawthon PM. Assessment of Lean Mass and Physical Performance in Sarcopenia. *J Clin Densitom.* 2015;18(4):467-471. doi:10.1016/j.jocd.2015.05.063
174. Kim H-K, Lee YJ, Lee Y-K, Kim H, Koo K-H. Which Index for Muscle Mass Represents an Aging Process? *J Bone Metab.* 2018;25(4):219-226. doi:10.11005/jbm.2018.25.4.219
175. Otsuka R, Matsui Y, Tange C, et al. What is the best adjustment of appendicular lean mass for predicting mortality or disability among Japanese community dwellers? *BMC Geriatr.* 2018;18(1):8. doi:10.1186/s12877-017-0699-6
176. Limpawattana P, Inthasuwana P, Putraveephong S, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Sawanyawisuth K. Sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease: A study of prevalence and associated factors in the Southeast Asian population. *Chron Respir Dis.* 2018;15(3):250-257. doi:10.1177/1479972317743759
177. Mansour KMK, Goulart C da L, Carvalho-Junior LCS de, Trimer R, Borghi-Silva A, Silva ALG da. Pulmonary function and functional capacity cut-off point to establish sarcopenia and dynapenia in patients with COPD. *J Bras Pneumol.* 2019;45(6):e20180252. doi:10.1590/1806-3713/e20180252



178. Costa TM da RL, Costa FM, Moreira CA, Rabelo LM, Boguszewski CL, Borba VZC. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):415-421. doi:10.1590/S1806-37132015000000040
179. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD, et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):129-136. doi:10.1016/S2213-2600(13)70006-7
180. Nambu A, Zach J, Schroeder J, et al. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. *Eur J Radiol*. 2016;85(11):2144-2151. doi:10.1016/j.ejrad.2016.09.010
181. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group collaboration. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med*. 2015;3(2):159-170. doi:10.1016/S2213-2600(15)00004-1
182. Hoffman EA, Ahmed FS, Baumhauer H, et al. Variation in the percent of emphysema-like lung in a healthy, nonsmoking multiethnic sample. The MESA lung study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(6):898-907. doi:10.1513/AnnalsATS.201310-364OC
183. Pitta F, Breyer M-K, Hernandez NA, et al. Comparison of daily physical activity between COPD patients from Central Europe and South America. *Respir Med*. 2009;103(3):421-426. doi:10.1016/j.rmed.2008.09.019
184. Lo Cascio CM, Quante M, Hoffman EA, et al. Percent Emphysema and Daily Motor Activity Levels in the General Population: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Chest*. 2017;151(5):1039-1050. doi:10.1016/j.chest.2016.11.033
185. Furlanetto KC, Pinto IFS, Sant'Anna T, Hernandez NA, Pitta F. Profile of patients with chronic obstructive pulmonary disease classified as physically active and inactive according to different thresholds of physical activity in daily life. *Braz J Phys Ther*. 2016;20(6):517-524. doi:10.1590/bjpt-rbf.2014.0185
186. Kahnert K, Jobst B, Biertz F, et al. Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. *Chron Respir Dis*. 2019;16:1479972318775423. doi:10.1177/1479972318775423
187. Li J, Zhang H, Bai Y, et al. Diagnostic value of computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *COPD*. 2012;9(5):563-570. doi:10.3109/15412555.2012.692000
188. Xie X, de Jong PA, Oudkerk M, et al. Morphological measurements in computed tomography correlate with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22(10):2085-2093. doi:10.1007/s00330-012-2480-8

189. Schroeder JD, McKenzie AS, Zach JA, et al. Relationships between airflow obstruction and quantitative CT measurements of emphysema, air trapping, and airways in subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(3):W460-470. doi:10.2214/AJR.12.10102
190. Nambu A, Zach J, Schroeder J, et al. Relationships between diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), and quantitative computed tomography measurements and visual assessment for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Radiol.* 2015;84(5):980-985. doi:10.1016/j.ejrad.2015.01.010
191. Jeon YK, Shin MJ, Kim MH, et al. Low pulmonary function is related with a high risk of sarcopenia in community-dwelling older adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2011. *Osteoporos Int.* 2015;26(10):2423-2429. doi:10.1007/s00198-015-3152-8
192. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 1: sensitivity, specificity and predictive values. *Acta Paediatr.* 2007;96(3):338-341. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00180.x
193. Ranganathan P, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Understanding the properties of diagnostic tests - Part 1. *Perspect Clin Res.* 2018;9(1):40-43. doi:10.4103/picr.PICR\_170\_17
194. Patino CM, Ferreira JC. Understanding diagnostic tests. Part 2. *J Bras Pneumol.* 2017;43(6):408. doi:10.1590/S1806-37562017000000424
195. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):487-491. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00179.x
196. Ferreira JC, Patino CM. Understanding diagnostic tests. Part 3. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):4. doi:10.1590/S1806-37562018000000017
197. Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding the properties of diagnostic tests - Part 2: Likelihood ratios. *Perspect Clin Res.* 2018;9(2):99-102. doi:10.4103/picr.PICR\_41\_18
198. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* 2007;96(5):644-647. doi:10.1111/j.1651-2227.2006.00178.x
199. Aggarwal R, Ranganathan P. Understanding diagnostic tests - Part 3: Receiver operating characteristic curves. *Perspect Clin Res.* 2018;9(3):145-148. doi:10.4103/picr.PICR\_87\_18
200. Ubhi BK, Riley JH, Shaw PA, et al. Metabolic profiling detects biomarkers of protein degradation in COPD patients. *Eur Respir J.* 2012;40(2):345-355. doi:10.1183/09031936.00112411
201. Engelen MPKJ, Deutz NEP, Mostert R, Wouters EFM, Schols AMWJ. Response of whole-body protein and urea turnover to exercise differs between patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without emphysema. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(4):868-874. doi:10.1093/ajcn/77.4.868

202. Sugiyama Y, Asai K, Yamada K, et al. Decreased levels of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, are related to emphysema associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:765-772. doi:10.2147/COPD.S126233
203. Hanson C, Sayles H, Rutten EEPA, et al. The Association Between Dietary Intake and Phenotypical Characteristics of COPD in the ECLIPSE Cohort. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2014;1(1):115-124. doi:10.15326/jcopdf.1.1.2014.0113
204. Coxson HO, Chan IHT, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(7):748-752. doi:10.1164/rccm.200405-651OC
205. Carolan BJ, Kim Y, Williams AA, et al. The association of adiponectin with computed tomography phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):561-566. doi:10.1164/rccm.201212-2299OC
206. Ostridge K, Wilkinson TMA. Present and future utility of computed tomography scanning in the assessment and management of COPD. *Eur Respir J*. 2016;48(1):216-228. doi:10.1183/13993003.00041-2016
207. Labaki WW, Martinez CH, Martinez FJ, et al. The Role of Chest Computed Tomography in the Evaluation and Management of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(11):1372-1379. doi:10.1164/rccm.201703-0451PP
208. Sanders KJC, Ash SY, Washko GR, Mottaghy FM, Schols AMWJ. Imaging approaches to understand disease complexity: chronic obstructive pulmonary disease as a clinical model. *J Appl Physiol*. 2018;124(2):512-520. doi:10.1152/jappphysiol.00143.2017
209. Patino CM, Ferreira JC. What is the importance of calculating sample size? *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):162. doi:10.1590/S1806-37562016000000114
210. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size—or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ*. 2012;4(3):279-282. doi:10.4300/JGME-D-12-00156.1

## APÊNDICE A — TABELAS

Tabela 1 – Características gerais de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro	$\bar{x} \pm s$	IC95% (LI – LS)
Idade (anos)	64±8	61–67
Carga-tabagística (maços-ano)	50±31	40–60
CVF pós-BD (L)	2,28±0,57	2,09–2,47
VEF <sub>1</sub> pós-BD (L)	1,25±0,42	1,11–1,39
VEF <sub>1</sub> /CVF pós-BD	0,57[0,44–0,63]	–
CVF pós-BD (%)	66,8±18,8	60,6–73,0
VEF <sub>1</sub> pós-BD (%)	47,0±19,0	40,8–53,2
Exacerbações (n)	0[0–3] <sup>#</sup>	–
Hospitalizações (n)	0[0–0] <sup>#</sup>	–
mMRC (escore)	2[0–4] <sup>#</sup>	–
CAT (escore)	18[9–27] <sup>#</sup>	–
Classificação		n(%)
Sexo		
masculino		21(55,3)
feminino		17(44,7)
Tabagismo		
pregresso		27(71,1)
vigente		11(28,9)
Limitação ao fluxo aéreo		
GOLD 1		2(5,3)
GOLD 2		15(39,5)
GOLD 3		11(28,9)
GOLD 4		10(26,3)
Risco e sintomas		
GOLD A		9(23,7)
GOLD B		14(36,8)
GOLD C		0(0,0)
GOLD D		15(39,5)

$\bar{x}$ : média; s: desvio-padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; LI: limite inferior; LS: limite superior; n: número de pacientes; CVF: capacidade vital forçada; BD: broncodilatador; VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; mMRC: escala *Medical Research Council* modificada; CAT: *COPD Assessment Test*; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; #: mediana[intervalo interquartil].

Tabela 2 – Características antropométricas e de composição corporal de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro	$\bar{x}\pm s$	IC95% (LI-LS)
Estatura (m)	1,61±0,08	1,59–1,64
MC (kg)	66,01±14,53	61,24–70,79
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,24±4,92	23,63–26,86
MG (kg)	21,20±10,32	17,81–24,60
IMG (kg/m <sup>2</sup> )	8,16±3,98	6,86–9,47
MLG (kg)	44,81±7,51	42,34–47,28
IMLG (kg/m <sup>2</sup> )	17,08±1,77	16,50–17,66
CMO (kg)	2,21[1,99–2,50] <sup>#</sup>	–
ICMO (kg/m <sup>2</sup> )	0,87±0,15	0,82–0,92
MM (kg)	42,53±7,11	40,19–44,87
IMM (kg/m <sup>2</sup> )	16,21±1,68	15,66–16,76
GA (%)	41,4[32,6–47,6]	–
GG (%)	34,9±11,7	31,1–38,7
GA/GG	1,12±0,25	1,03–1,20
MM <sub>apendicular</sub> (kg)	18,41±3,69	17,20–19,63
IMM <sub>apendicular</sub> (kg/m <sup>2</sup> )	7,00±0,93	6,70–7,31
MM <sub>apendicular</sub> /IMC (m <sup>2</sup> )	0,746±0,164	0,693–0,800
MM <sub>MMSS</sub> (kg)	4,87±1,09	4,51–5,22
MM <sub>MMII</sub> (kg)	13,55±2,69	12,67–14,43
MM <sub>tronco</sub> (kg)	20,81±3,23	19,75–21,87
Classificação	n(%)	
Adequação de MC		
depleção de MC	5(13,2)	
Eutrofia	14(36,8)	
Sobrepeso	14(36,8)	
Obesidade	5(13,2)	
Depleção de MLG		
IMLG(17;15)		
Sem	28(73,7)	
Com	10(26,3)	
IMLG(20,35;14,65)		
Sem	16(42,1)	
Com	22(57,9)	
Obesidade abdominal		
Sem	6(15,8)	
Com	32(84,2)	
Depleção de massa muscular		
MM <sub>apendicular</sub> (19,75;15,02)		
Sem	22(57,9)	
Com	16(42,1)	
MM <sub>apendicular</sub> (20;15)		
Sem	20(52,6)	
Com	18(47,4)	
IMM <sub>apendicular</sub> (6,78;4,80)		
Sem	31(81,6)	
Com	7(18,4)	
IMM <sub>apendicular</sub> (7,23;5,67)		
Sem	26(68,4)	
Com	12(31,6)	
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,4)		
Sem	30(78,9)	
Com	8(21,1)	
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,5)		
Sem	28(73,7)	
Com	10(26,3)	

Classificação	n(%)
MM <sub>apendicular</sub> /IMC(0,789;0,512)	
Sem	30(78,9)
Com	8(21,1)

$\bar{x}$ : média; s: desvio-padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; LI: limite inferior; LS: limite superior; n: número de pacientes; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; IMG: índice de massa gorda; MLG: massa livre de gordura; IMLG: índice de massa livre de gordura; CMO: conteúdo mineral ósseo; ICMO: índice de conteúdo mineral ósseo; MM: massa magra; IMM: índice de massa magra; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular; MM<sub>MMSS</sub>: massa magra de membros superiores; MM<sub>MMII</sub>: massa magra de membros inferiores; MM<sub>tronco</sub>: massa magra de tronco; #: mediana[intervalo interquartil].

Tabela 3 – Características de estrutura pulmonar de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro	$\bar{x} \pm s$	IC95% (LI–LS)
P15 (UH)	-986[-994–971] <sup>#</sup>	–
ABA <sub>inspiração</sub> (%)	27,7±7,9	25,1–30,3
APS1 (%)	63,3±7,4	60,9–65,7
Pi10 (mm)	16,7±4,0	15,4–18,0
ABA <sub>expiração</sub> (%)	49,4±14,0	44,7–54,2
Classificação	n(%)	
EPMG		
sem	13(34,2)	
com	25(65,8)	

$\bar{x}$ : média; s: desvio-padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; LI: limite inferior; LS: limite superior; n: número de pacientes; P15: percentil 15 do histograma de densidade pulmonar; ABA<sub>inspiração</sub>: área de baixa atenuação em inspiração  $\leq -950$  UH; APS1: área da parede da via aérea do brônquio segmentar S1 direito; Pi10: raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 10 mm; ABA<sub>expiração</sub>: área de baixa atenuação em expiração  $\leq -856$  UH; EPMG: enfisema pulmonar mais grave; <sup>#</sup>: mediana[intervalo interquartil].

Tabela 4 – Magnitude de associação entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

P15															
Parâmetro	Todos (n=38)			Depleção de MC (n=5)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=14)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
Estatura	-0,26	0,12	0,36	-0,45	0,45	0,11	0,09	0,77	0,06	-0,44	0,12	0,36	-0,75	0,14	0,33
MC	0,24	0,15	0,31	0,39	0,52	0,09	0,21	0,47	0,11	-0,55	0,04	0,56	0,01	0,99	0,05
IMC	0,34	0,04	0,56	0,85	0,07	0,52	0,28	0,34	0,16	-0,44	0,12	0,36	0,68	0,21	0,25
MG	0,27	0,10	0,38	0,78	0,12	0,38	0,07	0,81	0,06	-0,55	0,04	0,56	0,12	0,85	0,05
IMG	0,31	0,05	0,48	0,76	0,13	0,35	0,04	0,90	0,05	-0,26	0,37	0,14	0,36	0,55	0,09
MLG	0,01	0,97	0,05	-0,37	0,54	0,09	0,19	0,51	0,10	-0,38	0,18	0,27	-0,06	0,93	0,05
IMLG	0,25	0,14	0,33	-0,27	0,66	0,07	0,24	0,41	0,13	-0,22	0,44	0,12	0,30	0,62	0,07
CMO	0,12	0,48	0,11	-0,02	0,97	0,05	0,25	0,39	0,14	0,00	0,99	0,05	-0,65	0,23	0,22
ICMO	0,29	0,08	0,43	0,32	0,60	0,08	0,29	0,32	0,17	-0,09	0,76	0,06	-0,90	0,04	0,67
MM	0,00	0,98	0,05	-0,38	0,52	0,09	0,19	0,52	0,10	-0,38	0,19	0,27	-0,02	0,97	0,05
IMM	0,25	0,14	0,33	-0,30	0,62	0,07	0,23	0,44	0,12	-0,22	0,46	0,12	0,33	0,58	0,08
GA	0,24	0,14	0,31	0,78	0,12	0,38	-0,11	0,72	0,06	-0,39	0,17	0,29	0,21	0,74	0,06
GG	0,33	0,04	0,54	0,77	0,13	0,36	-0,01	0,97	0,05	0,02	0,94	0,05	0,05	0,93	0,05
GA/GG	0,06	0,70	0,06	0,45	0,44	0,11	-0,03	0,92	0,05	-0,22	0,44	0,12	-0,12	0,85	0,05
MM <sub>apendicular</sub>	0,00	0,99	0,05	-0,49	0,40	0,13	0,19	0,52	0,10	-0,37	0,19	0,26	-0,03	0,96	0,05
IMM <sub>apendicular</sub>	0,19	0,25	0,21	-0,57	0,32	0,16	0,21	0,47	0,11	-0,27	0,34	0,15	0,34	0,58	0,08
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	-0,36	0,03	0,62	-0,71	0,18	0,28	0,11	0,71	0,06	-0,26	0,38	0,14	-0,10	0,87	0,05
MM <sub>MMSS</sub>	0,02	0,90	0,05	-0,29	0,63	0,07	0,35	0,21	0,24	-0,42	0,13	0,33	0,17	0,78	0,06
MM <sub>MMH</sub>	-0,03	0,84	0,05	-0,56	0,33	0,16	0,12	0,68	0,07	-0,34	0,23	0,22	-0,16	0,80	0,06
MM <sub>tronco</sub>	0,03	0,86	0,05	-0,34	0,58	0,08	0,15	0,60	0,08	-0,38	0,18	0,27	0,01	0,99	0,05
ABA <sub>inspiração</sub>															
Parâmetro	Todos (n=38)			Depleção de MC (n=5)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=14)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
Estatura	0,36	0,02	0,62	0,25	0,69	0,07	0,22	0,46	0,12	0,56	0,04	0,58	0,89	0,04	0,64
MC	-0,28	0,09	0,40	-0,51	0,38	0,14	0,06	0,84	0,05	0,64	0,01	0,74	0,25	0,68	0,07
IMC	-0,50	0,00	0,91	-0,77	0,13	0,36	-0,18	0,55	0,09	0,50	0,07	0,47	-0,57	0,32	0,16
MG	-0,44	0,01	0,81	-0,70	0,18	0,27	0,06	0,83	0,05	0,49	0,08	0,45	-0,44	0,46	0,11
IMG	-0,51	0,00	0,92	-0,68	0,21	0,25	-0,02	0,93	0,05	0,11	0,71	0,06	-0,64	0,25	0,21
MLG	0,06	0,70	0,06	0,21	0,73	0,06	0,03	0,91	0,05	0,52	0,06	0,51	0,40	0,50	0,10
IMLG	-0,24	0,15	0,31	0,21	0,73	0,06	-0,15	0,61	0,08	0,37	0,20	0,26	0,05	0,94	0,05
CMO	-0,04	0,81	0,06	-0,13	0,84	0,05	0,06	0,84	0,05	0,09	0,76	0,06	0,87	0,05	0,58



ABA <sub>inspiração</sub>															
Parâmetro	Todos (n=38)			Depleção de MC (n=5)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=14)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
ICMO	-0,22	0,19	0,27	-0,34	0,57	0,08	-0,02	0,96	0,05	-0,03	0,91	0,05	1,00	-	-
MM	0,07	0,68	0,07	0,22	0,72	0,06	0,03	0,92	0,05	0,53	0,05	0,53	0,37	0,54	0,09
IMM	-0,23	0,16	0,29	0,25	0,68	0,07	-0,16	0,60	0,08	0,38	0,18	0,27	0,01	0,98	0,05
GA	-0,33	0,05	0,54	-0,68	0,20	0,25	0,26	0,37	0,14	0,28	0,34	0,16	-0,54	0,35	0,15
GG	-0,53	0,00	0,94	-0,69	0,20	0,26	-0,12	0,68	0,07	-0,18	0,54	0,09	-0,40	0,51	0,10
GA/GG	0,00	0,99	0,05	-0,36	0,55	0,09	0,27	0,35	0,15	0,35	0,22	0,24	0,44	0,46	0,11
MM <sub>apendicular</sub>	0,08	0,65	0,08	0,28	0,65	0,07	0,04	0,90	0,05	0,53	0,05	0,53	0,40	0,51	0,10
IMM <sub>apendicular</sub>	-0,16	0,35	0,16	0,37	0,54	0,09	-0,09	0,77	0,06	0,46	0,10	0,40	0,04	0,95	0,05
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	0,53	0,00	0,94	0,52	0,37	0,14	0,11	0,70	0,06	0,43	0,13	0,35	0,41	0,49	0,10
MM <sub>MMSS</sub>	-0,01	0,95	0,05	0,05	0,94	0,05	-0,13	0,65	0,07	0,53	0,05	0,53	0,22	0,73	0,06
MM <sub>MMII</sub>	0,11	0,51	0,10	0,36	0,55	0,09	0,09	0,75	0,06	0,52	0,06	0,51	0,50	0,39	0,13
MM <sub>tronco</sub>	0,06	0,74	0,06	0,22	0,73	0,06	0,04	0,91	0,05	0,53	0,05	0,53	0,31	0,62	0,08

APSI															
Parâmetro	Todos (n=38)			Depleção de MC (n=5)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=14)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
Estatura	-0,18	0,27	0,19	-0,94	0,02	0,82	0,21	0,47	0,11	-0,37	0,19	0,26	-0,67	0,22	0,24
MC	0,30	0,07	0,46	-0,58	0,30	0,17	-0,01	0,96	0,05	-0,40	0,16	0,30	0,05	0,94	0,05
IMC	0,43	0,01	0,79	0,40	0,50	0,10	-0,34	0,24	0,22	-0,11	0,70	0,06	0,64	0,25	0,21
MG	0,42	0,01	0,76	0,52	0,37	0,14	0,11	0,71	0,06	-0,25	0,40	0,14	0,13	0,83	0,05
IMG	0,46	0,00	0,85	0,62	0,26	0,20	0,01	0,97	0,05	-0,01	0,97	0,05	0,34	0,57	0,08
MLG	-0,01	0,96	0,05	-0,90	0,03	0,67	-0,07	0,81	0,06	-0,35	0,22	0,24	-0,04	0,95	0,05
IMLG	0,16	0,34	0,16	-0,83	0,08	0,48	-0,34	0,23	0,22	-0,28	0,33	0,16	0,28	0,64	0,07
CMO	-0,01	0,97	0,05	-0,79	0,11	0,40	-0,08	0,78	0,06	-0,26	0,37	0,14	-0,62	0,26	0,20
ICMO	0,04	0,83	0,06	-0,23	0,70	0,06	-0,26	0,37	0,14	-0,24	0,41	0,13	-0,90	0,04	0,67
MM	0,00	0,98	0,05	-0,89	0,04	0,64	-0,07	0,82	0,06	-0,34	0,23	0,22	-0,01	0,99	0,05
IMM	0,16	0,33	0,16	-0,79	0,11	0,40	-0,34	0,23	0,22	-0,25	0,38	0,14	0,32	0,60	0,08
GA	0,38	0,02	0,67	0,44	0,45	0,11	-0,09	0,76	0,06	0,03	0,93	0,05	0,30	0,63	0,07
GG	0,40	0,01	0,72	0,73	0,16	0,30	0,22	0,45	0,12	0,15	0,61	0,08	0,03	0,96	0,05
GA/GG	-0,06	0,73	0,06	-0,39	0,52	0,09	-0,30	0,29	0,18	-0,18	0,54	0,09	-0,07	0,91	0,05
MM <sub>apendicular</sub>	-0,03	0,87	0,05	-0,90	0,04	0,67	-0,10	0,74	0,06	-0,36	0,20	0,25	-0,06	0,92	0,05
IMM <sub>apendicular</sub>	0,10	0,57	0,09	-0,85	0,07	0,52	-0,29	0,31	0,17	-0,33	0,25	0,21	0,27	0,67	0,07
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	-0,39	0,02	0,69	-0,80	0,11	0,41	0,03	0,91	0,05	-0,31	0,28	0,19	-0,10	0,87	0,05

APSI															
Parâmetro	Todos (n=38)			Depleção de MC (n=5)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=14)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
MM <sub>MMSS</sub>	0,09	0,58	0,08	-0,94	0,02	0,82	0,09	0,76	0,06	-0,33	0,25	0,21	0,09	0,89	0,05
MM <sub>MMII</sub>	-0,07	0,66	0,07	-0,85	0,07	0,52	-0,16	0,58	0,08	-0,36	0,20	0,25	-0,15	0,81	0,06
MM <sub>tronco</sub>	0,04	0,83	0,06	-0,88	0,05	0,61	-0,02	0,95	0,05	-0,33	0,24	0,21	0,06	0,92	0,05
Pi10															
Parâmetro	Todos (n=38)			Depleção de MC (n=5)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=14)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
Estatura	0,02	0,91	0,05	0,59	0,30	0,18	0,01	0,99	0,05	-0,12	0,68	0,07	-0,02	0,97	0,05
MC	-0,25	0,13	0,33	-0,22	0,72	0,06	0,04	0,90	0,05	-0,08	0,79	0,06	-0,53	0,36	0,14
IMC	-0,28	0,09	0,40	-0,83	0,08	0,48	0,07	0,80	0,06	-0,06	0,85	0,05	-0,46	0,44	0,12
MG	-0,28	0,08	0,40	-0,78	0,12	0,38	-0,23	0,43	0,12	0,14	0,64	0,08	0,64	0,25	0,21
IMG	-0,28	0,09	0,40	-0,76	0,13	0,35	-0,22	0,46	0,12	0,14	0,63	0,08	0,45	0,45	0,11
MLG	-0,09	0,57	0,08	0,50	0,39	0,13	0,16	0,59	0,08	-0,13	0,67	0,07	-0,68	0,20	0,25
IMLG	-0,16	0,34	0,16	0,32	0,60	0,08	0,28	0,34	0,16	-0,24	0,41	0,13	-0,83	0,08	0,48
CMO	-0,16	0,35	0,16	0,10	0,87	0,05	0,05	0,85	0,05	-0,14	0,64	0,08	-0,16	0,80	0,06
ICMO	0,00	0,99	0,05	-0,35	0,56	0,08	0,10	0,74	0,06	-0,07	0,82	0,06	0,30	0,62	0,07
MM	-0,10	0,55	0,09	0,51	0,38	0,13	0,17	0,57	0,09	-0,16	0,59	0,08	-0,70	0,18	0,27
IMM	-0,17	0,32	0,17	0,35	0,56	0,08	0,28	0,33	0,16	-0,22	0,45	0,12	-0,84	0,07	0,50
GA	-0,22	0,19	0,27	-0,80	0,11	0,41	-0,06	0,84	0,05	0,14	0,63	0,08	0,50	0,40	0,13
GG	-0,30	0,07	0,46	-0,75	0,15	0,33	-0,34	0,23	0,22	-0,05	0,86	0,05	0,71	0,17	0,28
GA/GG	0,03	0,87	0,05	-0,51	0,38	0,14	0,19	0,51	0,10	0,17	0,56	0,09	-0,65	0,24	0,22
MM <sub>apendicular</sub>	-0,09	0,61	0,08	0,65	0,23	0,22	0,15	0,61	0,08	-0,15	0,60	0,08	-0,69	0,20	0,26
IMM <sub>apendicular</sub>	-0,14	0,41	0,13	0,71	0,18	0,28	0,23	0,43	0,12	-0,19	0,52	0,10	-0,83	0,08	0,48
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	0,20	0,22	0,23	0,82	0,09	0,46	0,16	0,58	0,08	-0,07	0,81	0,06	-0,72	0,17	0,29
MM <sub>MMSS</sub>	-0,03	0,84	0,05	0,50	0,40	0,13	0,30	0,29	0,18	-0,14	0,64	0,08	-0,76	0,14	0,35
MM <sub>MMII</sub>	-0,11	0,53	0,10	0,70	0,19	0,27	0,09	0,76	0,06	-0,17	0,55	0,09	-0,63	0,26	0,21
MM <sub>tronco</sub>	-0,12	0,48	0,11	0,44	0,46	0,11	0,18	0,53	0,09	-0,16	0,59	0,08	-0,71	0,18	0,28
ABA <sub>expiração</sub>															
Parâmetro	Todos (n=36)			Depleção de MC (n=4)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=13)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
Estatura	0,57	0,00	0,97	0,26	0,74	0,06	0,38	0,19	0,27	0,80	0,00	0,95	0,86	0,06	0,55
MC	-0,05	0,79	0,06	-0,87	0,13	0,36	0,18	0,53	0,09	0,73	0,00	0,86	0,72	0,17	0,29
IMC	-0,33	0,05	0,51	-0,98	0,02	0,85	-0,14	0,63	0,08	0,15	0,62	0,08	-0,13	0,84	0,05

Parâmetro	ABA <sub>expiração</sub>														
	Todos (n=36)			Depleção de MC (n=4)			Eutrofia (n=14)			Sobrepeso (n=13)			Obesidade (n=5)		
	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β	r	p	1-β
MG	-0,33	0,05	0,51	-0,98	0,02	0,85	0,10	0,74	0,06	0,14	0,65	0,07	-0,56	0,32	0,16
IMG	-0,43	0,01	0,76	-0,97	0,03	0,77	-0,04	0,89	0,05	-0,37	0,21	0,10	-0,70	0,18	0,27
MLG	0,37	0,02	0,62	0,25	0,75	0,06	0,15	0,61	0,08	0,82	0,00	0,97	0,77	0,13	0,36
IMLG	0,07	0,69	0,07	0,19	0,81	0,06	-0,10	0,73	0,06	0,74	0,00	0,88	0,52	0,37	0,14
CMO	0,21	0,21	0,25	-0,89	0,11	0,41	0,25	0,40	0,14	0,46	0,12	0,37	0,87	0,06	0,58
ICMO	0,05	0,76	0,06	-0,94	0,06	0,59	0,18	0,54	0,09	0,24	0,43	0,12	0,60	0,28	0,18
MM	0,38	0,02	0,64	0,32	0,68	0,06	0,14	0,63	0,08	0,81	0,00	0,96	0,75	0,14	0,33
IMM	0,07	0,70	0,07	0,39	0,61	0,07	-0,12	0,68	0,07	0,73	0,00	0,86	0,49	0,40	0,13
GA	-0,23	0,18	0,29	-0,97	0,03	0,77	0,28	0,33	0,16	-0,22	0,47	0,11	-0,48	0,41	0,12
GG	-0,56	0,00	0,97	-0,98	0,02	0,85	-0,23	0,44	0,12	-0,61	0,03	0,64	-0,76	0,14	0,35
GA/GG	0,32	0,06	0,49	-0,92	0,08	0,50	0,43	0,13	0,35	0,60	0,03	0,63	0,83	0,08	0,48
MM <sub>apendicular</sub>	0,31	0,06	0,46	0,43	0,57	0,08	0,07	0,81	0,06	0,77	0,00	0,92	0,69	0,20	0,26
IMM <sub>apendicular</sub>	0,05	0,76	0,06	0,62	0,38	0,13	-0,15	0,62	0,08	0,71	0,01	0,83	0,40	0,50	0,10
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	0,56	0,00	0,96	0,79	0,21	0,24	0,16	0,60	0,08	0,75	0,00	0,89	0,21	0,74	0,06
MM <sub>MMSS</sub>	0,24	0,16	0,29	-0,17	0,83	0,05	-0,01	0,97	0,05	0,72	0,01	0,85	0,49	0,40	0,13
MM <sub>MMII</sub>	0,33	0,05	0,51	0,62	0,38	0,13	0,10	0,74	0,06	0,77	0,00	0,92	0,79	0,11	0,40
MM <sub>tronco</sub>	0,42	0,01	0,74	0,25	0,75	0,06	0,20	0,50	0,10	0,85	0,00	0,98	0,79	0,12	0,40

r: coeficiente de correlação; p: p valor; 1-β: poder estatístico; P15: percentil 15 do histograma de densidade pulmonar; ABA<sub>inspiração</sub>: área de baixa atenuação em inspiração ≤ -950 UH; APS1: área da parede da via aérea do brônquio segmentar S1 direito; Pi10: raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 10 mm; ABA<sub>expiração</sub>: área de baixa atenuação em expiração ≤ -856 UH; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; IMG: índice de massa gorda; MLG: massa livre de gordura; IMLG: índice de massa livre de gordura; CMO: conteúdo mineral ósseo; ICMO: índice de conteúdo mineral ósseo; MM: massa magra; IMM: índice de massa magra;

GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular; MM<sub>MMSS</sub>: massa magra de membros superiores;

MM<sub>MMII</sub>: massa magra de membros inferiores; MM<sub>tronco</sub>: massa magra de tronco.

Tabela 5 – Comparações de parâmetros de estrutura pulmonar em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro e ponto de corte	Md [IIQ]	P15			ABA <sub>inspiração</sub>			APSI			Pi10			ABA <sub>expiração</sub>						
		p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β
IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>	-987				30,5				59,8				17,4				51,9			
	[-997– -980] n=19	0,12	0,61	0,43	±7,3 n=19	0,03	0,75	0,62	±6,0 n=19	0,00	1,06	0,89	±3,8 n=19	0,33	0,33	0,17	±13,6 n=18	0,30	0,35	0,18
IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	-980				24,9				66,8				16,1				47,0			
	[-993– -966] n=19				±7,6 n=19				±7,1 n=19				±4,1 n=19				±14,4 n=18			
IMC < 20 kg/m <sup>2</sup>	-994				36,5				61,8				17,5				61,9			
	[-1012– -992] n=5	0,01	1,06	0,55	±6,4 n=5	0,01	1,28	0,74	±7,3 n=5	0,63	0,23	0,08	±3,4 n=5	0,66	0,22	0,07	±4,7 n=4	0,00	1,00	0,45
IMC ≥ 20 kg/m <sup>2</sup>	-985				26,4				63,5				16,6				47,9			
	[-993– -970] n=33				±7,3 n=33				±7,5 n=33				±4,1 n=33				±14,1 n=32			
IMLG < 17;15 kg/m <sup>2</sup>	-992				33,4				61,4				17,5				61,1			
	[-1007– -984] n=10	0,08	0,67	0,40	±8,0 n=10	0,01	0,99	0,74	±6,0 n=10	0,36	0,35	0,15	±3,7 n=10	0,46	0,28	0,11	±6,3 n=9	0,00	1,11	0,80
IMLG ≥ 17;15 kg/m <sup>2</sup>	-983				25,6				64,0				16,4				45,5			
	[-993– -969] n=28				±6,9 n=28				±7,8 n=28				±4,1 n=28				±13,8 n=27			
IMLG < 20,35;14,65 kg/m <sup>2</sup>	-992				31,1				62,3				17,5				57,8			
	[-999– -980] n=22	0,01	0,83	0,67	±7,3 n=22	0,00	1,02	0,86	±7,1 n=22	0,33	0,32	0,16	±4,1 n=22	0,19	0,45	0,26	±9,3 n=20	0,00	1,35	0,97
IMLG ≥ 20,35;14,65 kg/m <sup>2</sup>	-977				23,0				64,7				15,7				38,9			
	[-988– -966] n=16				±6,0 n=16				±7,8 n=16				±3,7 n=16				±11,7 n=16			

Parâmetro e ponto de corte	Md [IIQ]	P15			ABA <sub>inspiração</sub>			APSI			Pi10			ABA <sub>expiração</sub>						
		p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s n	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s n	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s n	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s n			
GAGG ≤ 1,0;0,8	-1000 [-1010- -987] n=6	0,03	0,94	0,52	33,8 ±8,7 n=6	0,04	0,92	0,52	61,4 ±6,8 n=6	0,50	0,31	0,10	17,7 ±5,2 n=6	0,54	0,28	0,09	53,5 ±17,0 n=5	0,50	0,34	0,10
GA/GG > 1,0;08	-985 [-993- -969] n=32				26,5 ±7,3 n=32				63,7 ±7,6 n=32				16,6 ±3,8 n=32				48,8 ±13,7 n=31			
MM <sub>apendicular</sub> < 19,75;15,02 kg	-991 [-1003- -980] n=16	0,10	0,61	0,42	30,4 ±7,8 n=16	0,07	0,59	0,42	62,1 ±6,0 n=16	0,41	0,27	0,13	17,2 ±4,4 n=16	0,56	0,20	0,09	51,4 ±12,4 n=15	0,49	0,24	0,11
MM <sub>apendicular</sub> ≥ 19,75;15,02 kg	-982 [-993- -967] n=22				25,7 ±7,5 n=22				64,1 ±8,3 n=22				16,4 ±3,7 n=22				48,0 ±15,3 n=21			
MM <sub>apendicular</sub> < 20;15 kg	-991 [-1006- -981] n=18	0,03	0,72	0,56	30,8 ±8,0 n=18	0,02	0,75	0,61	62,3 ±7,8 n=18	0,46	0,24	0,11	17,1 ±4,4 n=18	0,56	0,18	0,08	53,7 ±12,1 n=16	0,10	0,55	0,36
MM <sub>apendicular</sub> ≥ 20;15 kg	-979 [-992- -968] n=20				24,9 ±6,9 n=20				64,1 ±7,1 n=20				16,4 ±3,6 n=20				46,0 ±14,8 n=20			
IMM <sub>apendicular</sub> < 6,78;4,80 kg/m <sup>2</sup>	-994 [-1008- -985] n=7	0,02	0,94	0,57	36,0 ±7,5 n=7	0,00	1,29	0,85	59,5 ±4,8 n=7	0,14	0,62	0,30	17,8 ±3,5 n=7	0,45	0,32	0,12	61,9 ±5,0 n=7	0,00	1,11	0,72
IMM <sub>apendicular</sub> ≥ 6,78;4,80 kg/m <sup>2</sup>	-985 [-993- -969] n=31				25,8 ±6,8 n=31				64,1 ±7,7 n=31				16,5 ±4,1 n=31				46,4 ±13,9 n=29			

Parâmetro e ponto de corte	Md [IIQ]	P15			ABA <sub>inspiração</sub>			APSI			Pi10			ABA <sub>expiração</sub>						
		p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β	$\bar{x}$ ±s	p	d	1-β
IMM <sub>apendicular</sub> ≤ 7,23;5,67 kg/m <sup>2</sup>	-991 [-1004– -985] n=12	0,07	0,67	0,44	32,3 ±7,7 n=12	0,01	0,85	0,66	61,5 ±5,6 n=12	0,32	0,35	0,16	18,4 ±4,6 n=12	0,08	0,60	0,39	58,6 ±8,2 n=11	0,00	0,94	0,72
					25,6 ±7,1 n=26															
IMM <sub>apendicular</sub> > 7,23;5,67 kg/m <sup>2</sup>	[-993– -969] n=26				25,6 ±7,1 n=26				64,1 ±8,1 n=26				16,0 ±3,5 n=26				45,4 ±14,2 n=25			
IMM <sub>apendicular</sub> < 7,0;5,4 kg/m <sup>2</sup>	-994 [-1008– -987] n=8	0,01	0,94	0,62	34,9 ±7,6 n=8	0,00	1,15	0,80	60,3 ±4,9 n=8	0,20	0,51	0,24	19,1 ±4,9 n=8	0,06	0,75	0,45	60,8 ±5,5 n=8	0,00	1,04	0,71
					25,8 ±6,9 n=30															
IMM <sub>apendicular</sub> ≥ 7,0;5,4	[-993– -969] n=30				25,8 ±6,9 n=30				64,1 ±7,8 n=30				16,1 ±3,5 n=30				46,2 ±14,1 n=28			
IMM <sub>apendicular</sub> < 7,0;5,5 kg/m <sup>2</sup>	-992 [-1007– -984] n=10	0,05	0,72	0,46	33,0 ±8,2 n=10	0,01	0,91	0,67	62,0 ±6,1 n=10	0,51	0,24	0,10	18,1 ±4,8 n=10	0,21	0,48	0,24	59,5 ±6,4 n=9	0,00	0,96	0,68
					25,8 ±6,9 n=28															
IMM <sub>apendicular</sub> ≥ 7,0;5,5 kg/m <sup>2</sup>	[-993– -969] n=28				25,8 ±6,9 n=28				63,8 ±7,9 n=28				16,2 ±3,6 n=28				46,0 ±14,3 n=27			
MM <sub>apendicular</sub> /IMC < 0,789;0,512 m <sup>2</sup>	-993 [-1005– -982] n=8	0,07	0,67	0,36	31,5 ±6,8 n=8	0,13	0,60	0,32	63,9 ±7,5 n=8	0,79	0,11	0,06	16,7 ±5,7 n=8	1,00	0,00	0,05	56,6 ±10,6 n=7	0,13	0,64	0,31
					26,7 ±7,9 n=30															
MM <sub>apendicular</sub> /IMC ≥ 0,789;0,512 m <sup>2</sup>	[-993– -969] n=30				26,7 ±7,9 n=30				63,1 ±7,5 n=30				16,7 ±3,5 n=30				47,7 ±14,4 n=29			

P15: percentil 15 do histograma de densidade pulmonar; ABA<sub>inspiração</sub>: área de baixa atenuação em inspiração ≤ -950 UH; APS1: área da parede da via aérea do brônquio segmentar S1 direito; Pi10: raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 10 mm; ABA<sub>expiração</sub>: área de baixa atenuação em expiração ≤ -856 UH; Md: mediana; IIQ: intervalo interquartil;  $\bar{x}$ : média; s: desvio-padrão; p: p valor; d: tamanho de efeito; 1-β: poder estatístico; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular.

Tabela 6 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro e ponto de corte	V+			F+			F-			V-			p	d	1-β
	n observado	n esperado	P	n observado	n esperado	P	n observado	n esperado	P	n observado	n esperado	p			
IMC(25)	9	12,5	0,0164	10	6,5	0,0164	16	12,5	0,0164	3	6,5	0,0164	0,04	0,47	0,59
IMC(20)	5	3,3	0,0891	0	1,7	0,0891	20	21,7	0,0891	13	11,3	0,0891	0,14	1,00	0,06
IMLG(17;15)	9	6,6	0,0574	1	3,4	0,0574	16	18,4	0,0574	12	9,6	0,0574	0,12	0,90	0,36
IMLG(20,35;14,65)	18	14,5	0,0164	4	7,5	0,0164	7	10,5	0,0164	9	5,5	0,0164	0,02	0,82	0,65
GA/GG(1,0;0,8)	20	21,1	0,3173	12	10,9	0,3173	5	3,9	0,3173	1	2,1	0,3173	0,64	0,62	0,03
MM <sub>apendicular</sub> (19,75;15,02)	13	10,5	0,0891	3	5,5	0,0891	12	14,5	0,0891	10	7,5	0,0891	0,17	0,81	0,35
MM <sub>apendicular</sub> (20;15)	15	11,8	0,0278	3	6,2	0,0278	10	13,2	0,0278	10	6,8	0,0278	0,04	0,83	0,54
IMM <sub>apendicular</sub> (6,78;4,80)	7	4,6	0,0357	0	2,4	0,0357	18	20,4	0,0357	13	10,6	0,0357	0,07	1,00	0,42
IMM <sub>apendicular</sub> (7,23;5,67)	11	7,9	0,0214	1	4,1	0,0214	14	17,1	0,0214	12	8,9	0,0214	0,03	0,92	0,62
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,4)	8	5,3	0,0214	0	2,7	0,0214	17	19,7	0,0214	13	10,3	0,0214	0,03	1,00	0,71
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,5)	9	6,6	0,0574	1	3,4	0,0574	16	18,4	0,0574	12	9,6	0,0574	0,12	0,90	0,36
MM <sub>apendicular</sub> /IMC(0,789;0,512)	7	5,3	0,1336	1	2,7	0,1336	18	19,7	0,1336	12	10,3	0,1336	0,22	0,88	0,21

V+: verdadeiros positivos; F+: falsos positivos; F-: falsos negativos; V-: verdadeiros negativos; n: número de pacientes; p: p valor; d: tamanho de efeito; 1-β: poder estatístico; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular.

Tabela 7 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro e ponto de corte	RC(IC95%)	p	1-β
IMC(25)	0,17(0,04–0,78)	0,02	0,64
IMC(20)	–	–	–
IMLG(17;15)	6,75(0,75–60,76)	0,09	0,36
IMLG(20,35;14,65)	5,79(1,34–25,06)	0,02	0,66
GA/GG(1,0;0,8)	0,33(0,03–3,20)	0,34	0,12
MM <sub>apendicular</sub> (19,75;15,02)	3,61(0,80–16,35)	0,10	0,38
MM <sub>apendicular</sub> (20;15)	5,00(1,10–22,82)	0,04	0,55
IMM <sub>apendicular</sub> (6,78;4,80)	–	–	–
IMM <sub>apendicular</sub> (7,23;5,67)	9,43(1,06–84,04)	0,04	0,53
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,4)	–	–	–
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,5)	6,75(0,75–60,76)	0,09	0,36
MM <sub>apendicular</sub> /IMC(0,789;0,512)	4,67(0,51–42,92)	0,17	0,22

RC: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: p valor; 1-β: poder estatístico; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular.



Tabela 8 – Acurácia diagnóstica de classificações antropométricas e de composição corporal para a classificação de enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro e ponto de corte	S	E	VP+	VP-	RV+	RV-	A
IMC(25)	0,36	0,23	0,47	0,16	0,47	2,77	0,32
IMC(20)	0,20	1,00	1,00	0,39	–	0,80	0,47
IMLG(17;15)	0,36	0,92	0,90	0,43	4,68	0,69	0,55
IMLG(20,35;14,65)	0,72	0,69	0,82	0,56	2,34	0,40	0,71
GA/GG(1,0;0,8)	0,80	0,08	0,63	0,17	0,87	2,60	0,55
MM <sub>apendicular</sub> (19,75;15,02)	0,52	0,77	0,81	0,45	2,25	0,62	0,61
MM <sub>apendicular</sub> (20;15)	0,60	0,77	0,83	0,50	2,60	0,52	0,66
IMM <sub>apendicular</sub> (6,78;4,80)	0,28	1,00	1,00	0,42	–	0,72	0,53
IMM <sub>apendicular</sub> (7,23;5,67)	0,44	0,92	0,92	0,46	5,72	0,61	0,61
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,4)	0,32	1,00	1,00	0,43	–	0,68	0,55
IMM <sub>apendicular</sub> (7,0;5,5)	0,36	0,92	0,90	0,43	4,68	0,69	0,55
MM <sub>apendicular</sub> /IMC(0,789;0,512)	0,28	0,92	0,88	0,40	3,64	0,78	0,50

S: sensibilidade; E: especificidade; VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo; RV+: razão de verossimilhança positiva; RV-: razão de verossimilhança negativa; A: acurácia; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular.

Tabela 9 – Precisão diagnóstica de parâmetros antropométricos e de composição corporal para enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro	AAC	p	Ponto de corte	S	E	S-E	IU
Estatura	0,69	0,05	> 1,6	0,68	0,69	-0,01	-0,01
MC	0,62	0,21	< 67	0,60	0,62	-0,02	-0,02
IMC	0,72	0,03	< 25	0,64	0,69	-0,05	-0,11
MG	0,67	0,09	< 20	0,64	0,69	-0,05	-0,01
IMG	0,71	0,03	< 8,5	0,64	0,69	-0,05	-0,09
MLG	0,53	0,75	> 44	0,52	0,54	-0,02	0,00
IMLG	0,64	0,15	< 18	0,64	0,54	0,10	-0,10
CMO	0,52	0,84	> 2,2	0,48	0,54	-0,06	-0,02
ICMO	0,62	0,25	< 0,89	0,64	0,54	0,10	-0,06
MM	0,54	0,72	> 42	0,52	0,54	-0,02	-0,02
IMM	0,65	0,14	< 16	0,64	0,62	0,02	-0,04
GA	0,66	0,11	< 43	0,68	0,54	0,14	-0,1
GG	0,72	0,03	< 38	0,72	0,62	0,1	-0,1
GA/GG	0,53	0,78	> 1,1	0,52	0,62	-0,10	0,08
MM <sub>apendicular</sub>	0,53	0,76	> 18	0,52	0,54	-0,02	0,00
IMM <sub>apendicular</sub>	0,60	0,30	< 6,9	0,60	0,62	-0,02	0,02
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	0,75	0,01	> 0,67	0,76	0,62	0,14	-0,12
MM <sub>MMSS</sub>	0,52	0,82	> 4,7	0,52	0,54	-0,02	0,02
MM <sub>MMII</sub>	0,54	0,67	> 14	0,52	0,54	-0,02	-0,02
MM <sub>tronco</sub>	0,50	0,96	> 21	0,52	0,54	-0,02	0,06

AAC: área abaixo da curva *receiver operating characteristic* (ROC); p: p valor; S: sensibilidade; E: especificidade; IU: índice de união; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; IMG: índice de massa gorda; MLG: massa livre de gordura; IMLG: índice de massa livre de gordura; CMO: conteúdo mineral ósseo; ICMO: índice de conteúdo mineral ósseo; MM: massa magra; IMM: índice de massa magra; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular; MM<sub>MMSS</sub>: massa magra de membros superiores; MM<sub>MMII</sub>: massa magra de membros inferiores; MM<sub>tronco</sub>: massa magra de tronco.

Tabela 10 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro com novo ponto de corte	V+			F+			F-			V-			p	d	1-β
	n observado	n esperado	p	n observado	n esperado	p	n observado	n esperado	p	n observado	n esperado	p			
IMC	16	12,5	0,0164	3	6,5	0,0164	9	12,5	0,0164	10	6,5	0,0164	0,04	0,84	0,59
IMG	16	13,2	0,0574	4	6,8	0,0574	9	11,8	0,0574	9	6,2	0,0574	0,09	0,80	0,44
GG	19	15,8	0,0214	5	8,2	0,0214	6	9,2	0,0214	8	4,8	0,0214	0,04	0,79	0,56
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	19	15,8	0,0214	5	8,2	0,0214	6	9,2	0,0214	8	4,8	0,0214	0,04	0,79	0,56

V+: verdadeiros positivos; F+: falsos positivos; F-: falsos negativos; V-: verdadeiros negativos; n: número de pacientes; p: p valor; d: tamanho de efeito; 1-β: poder estatístico; IMC: índice de massa corporal; IMG: índice de massa gorda; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular.

Tabela 11 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro com novo ponto de corte	RC(IC95%)	p	1- $\beta$
IMC	5,93(1,29–27,28)	0,02	0,66
IMG	4,00(0,95–16,77)	0,06	0,47
GG	5,07(1,19–21,51)	0,03	0,60
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	5,07(1,19–21,51)	0,03	0,60

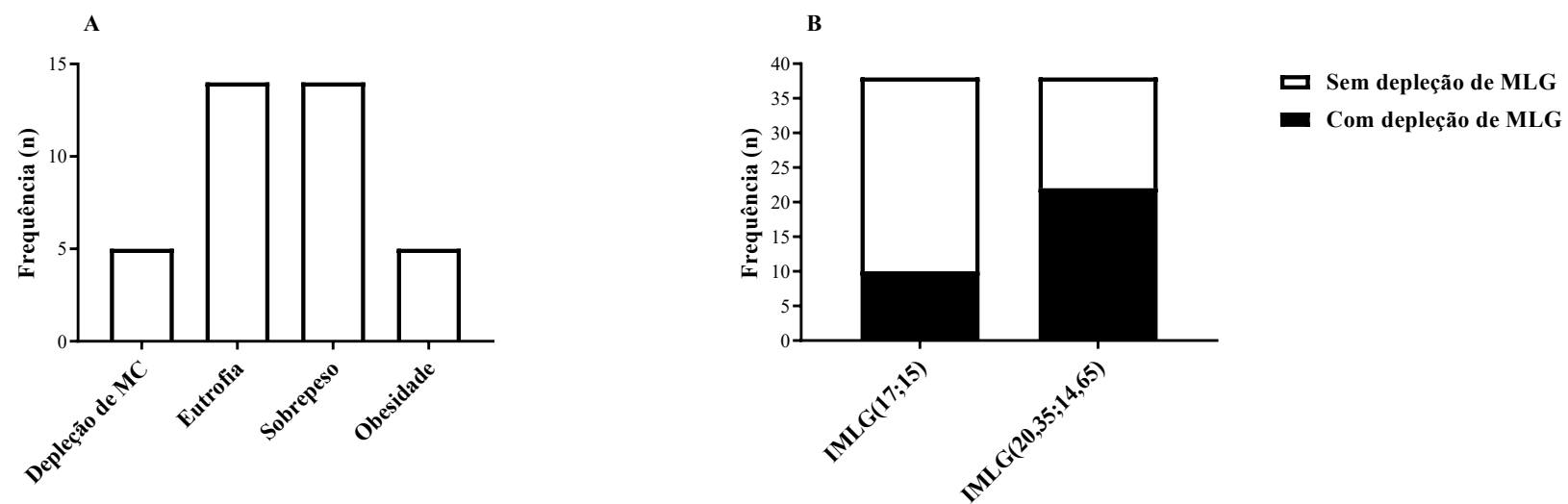
RC: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; p: p valor; 1- $\beta$ : poder estatístico; IMC: índice de massa corporal; IMG: índice de massa gorda; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular.

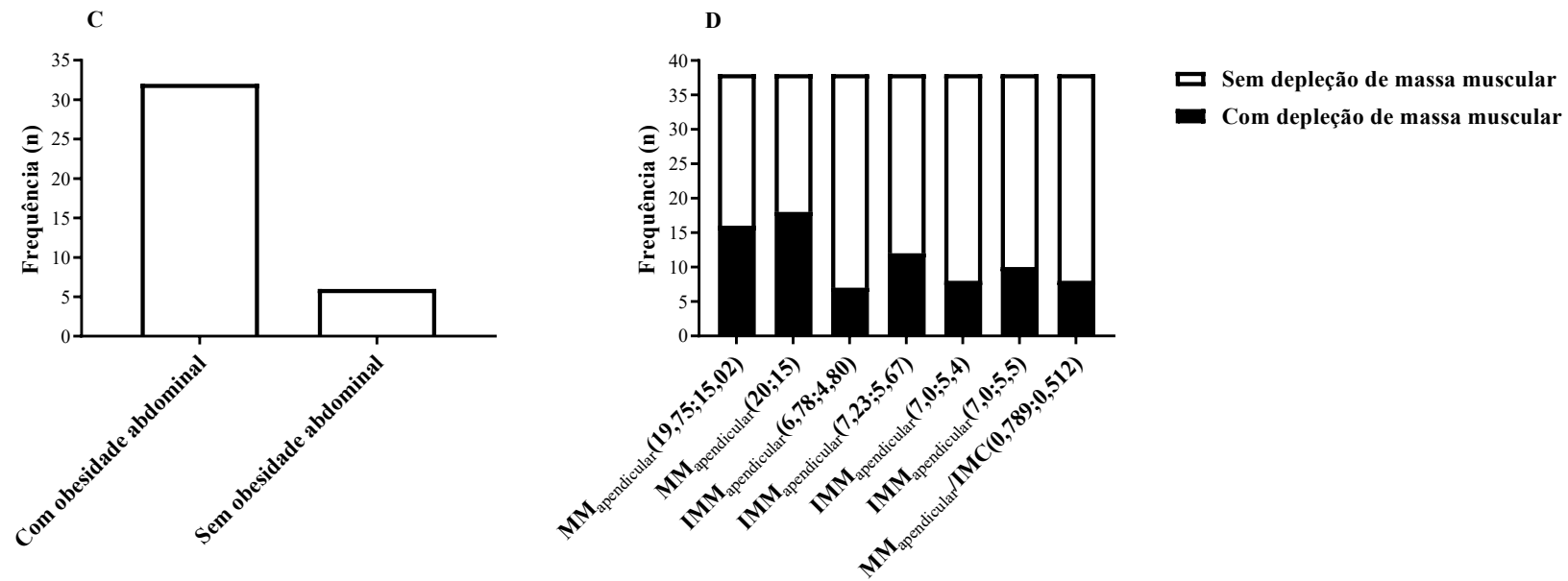
Tabela 12 – Acurácia diagnóstica de novas classificações antropométricas e de composição corporal para a classificação de enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

Parâmetro com novo ponto de corte	S	E	VP+	VP-	RV+	RV-	A
IMC	0,64	0,77	0,84	0,53	2,77	0,47	0,68
IMG	0,64	0,69	0,80	0,50	2,08	0,52	0,66
GG	0,76	0,62	0,79	0,57	1,98	0,39	0,71
MM <sub>apendicular</sub> /IMC	0,76	0,62	0,79	0,57	1,98	0,39	0,71

S: sensibilidade; E: especificidade; VP+: valor preditivo positivo; VP-: valor preditivo negativo; RV+: razão de verossimilhança positiva; RV-: razão de verossimilhança negativa; A: acurácia; IMC: índice de massa corporal; IMG: índice de massa gorda; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular.

## APÊNDICE B — FIGURAS

Figura 2 – Características antropométricas e de composição corporal de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*



Gráficos de colunas para frequências na distribuição de classes de A) Adequação de MC; B) Depleção de MLG; C) Obesidade abdominal; D) Depleção de massa muscular. MC: massa corporal; MLG: massa livre de gordura; IMLG: índice de massa livre de gordura; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular; IMC: índice de massa corporal.

Figura 3 – Características de estrutura pulmonar de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

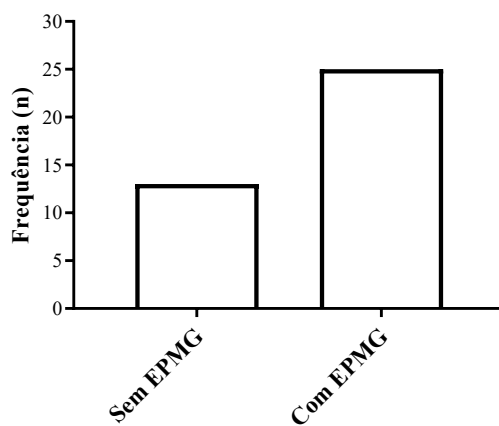
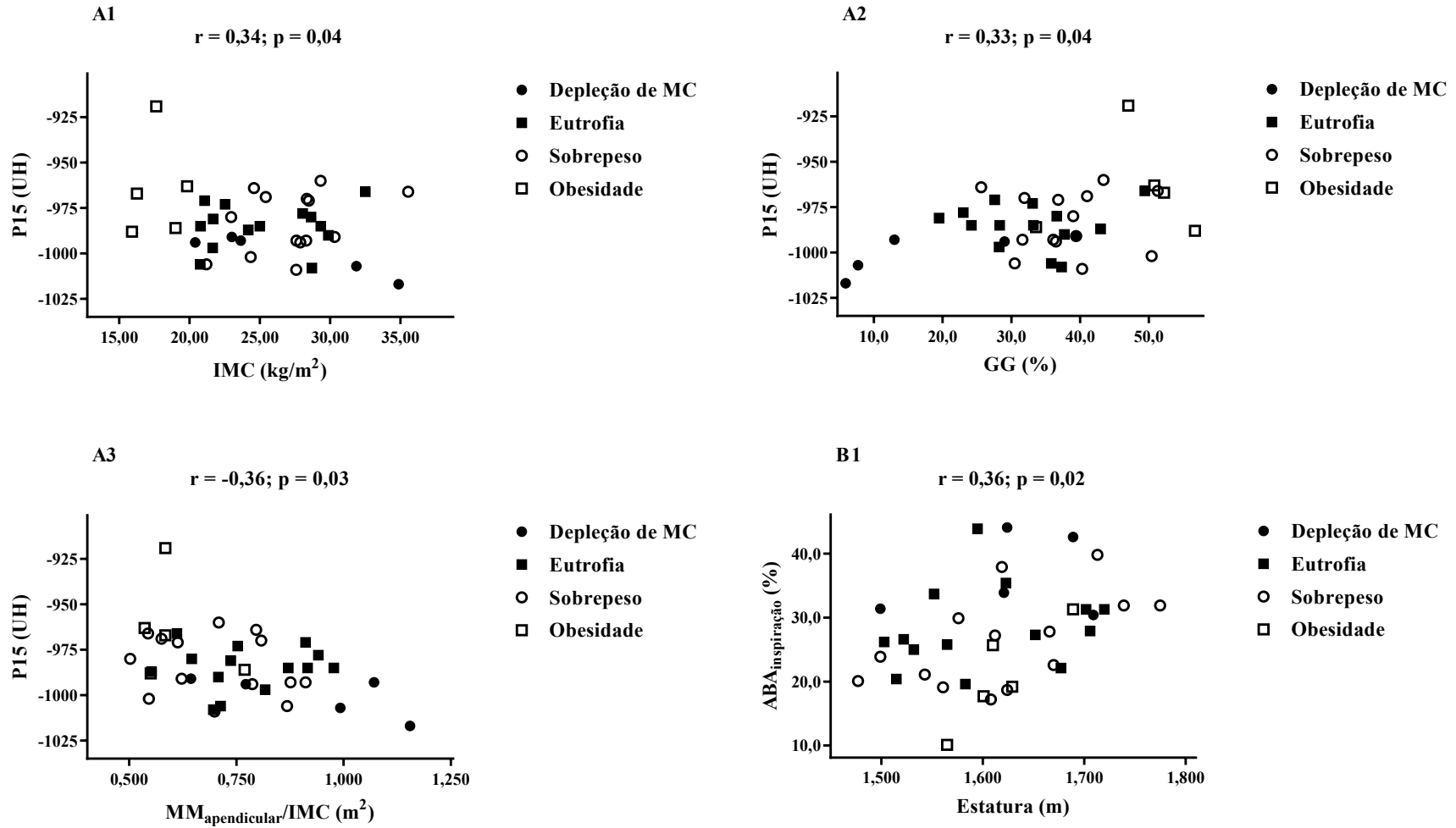
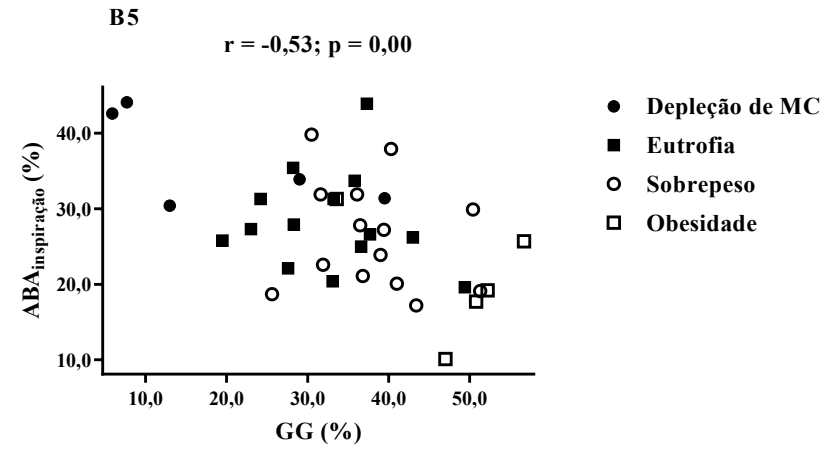
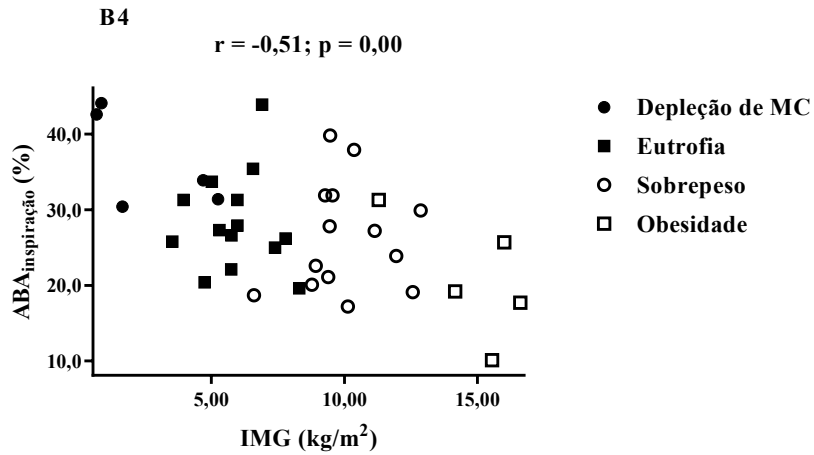
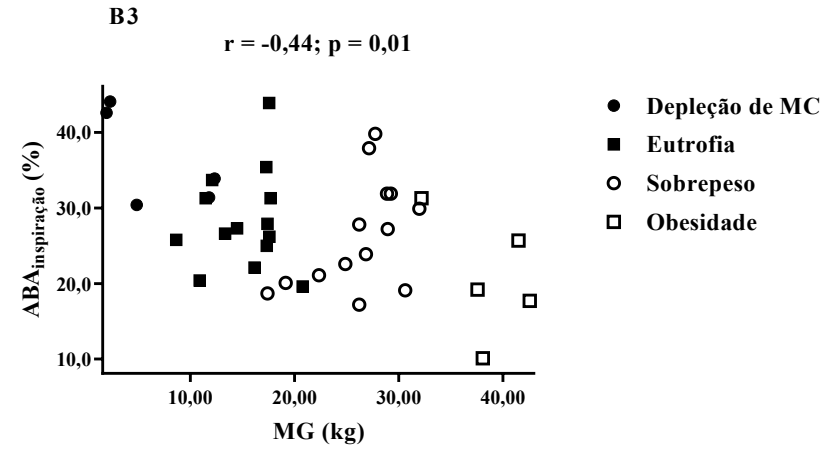
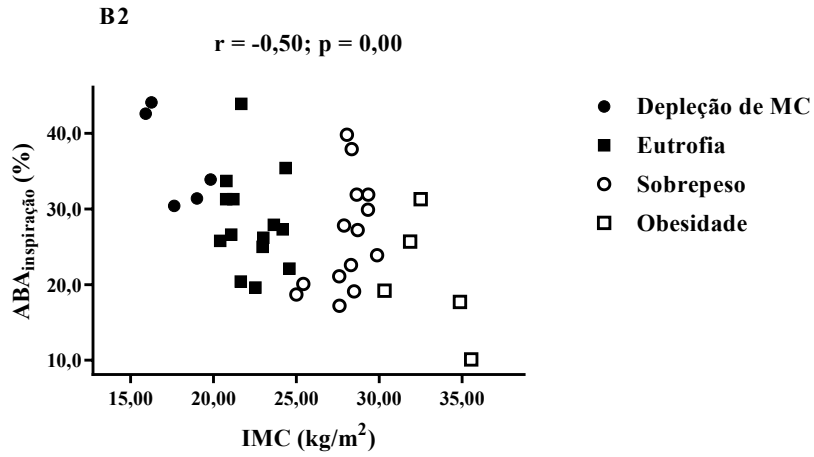


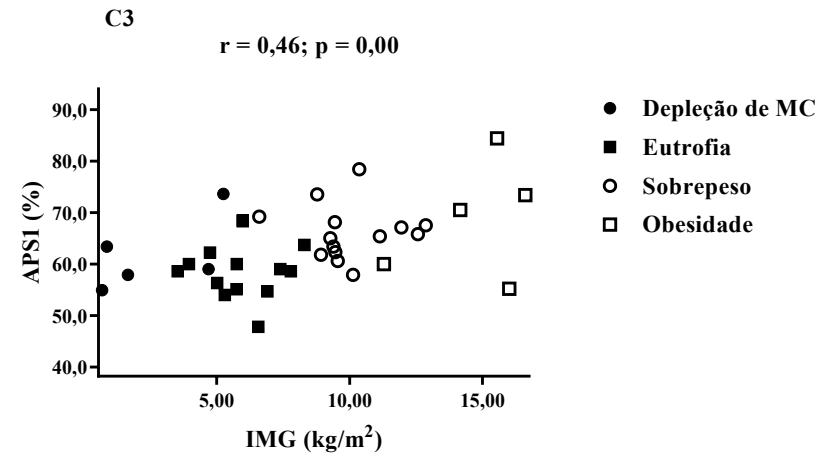
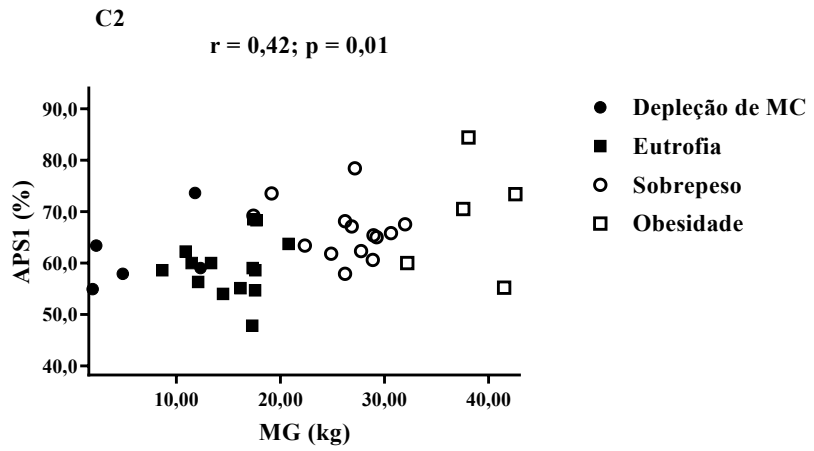
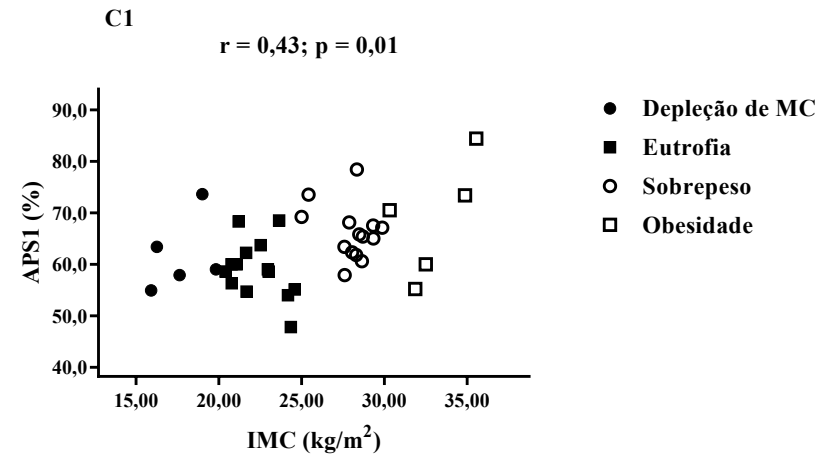
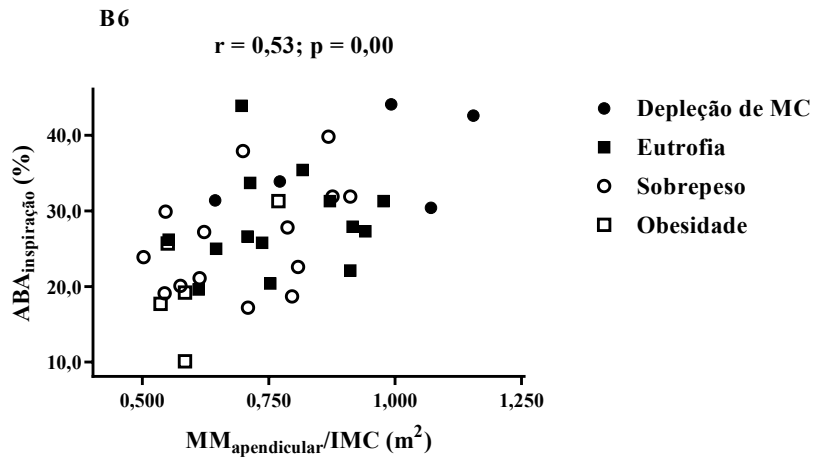
Gráfico de colunas para frequências na distribuição de classes de EPMG. EPMG: enfisema pulmonar mais grave.

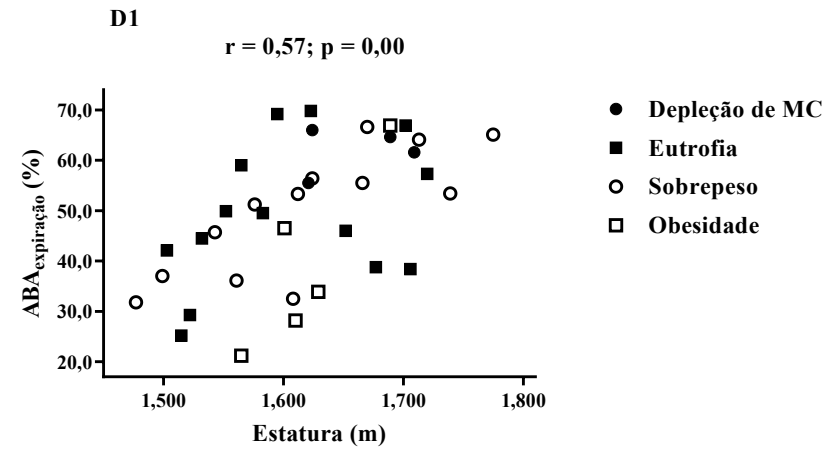
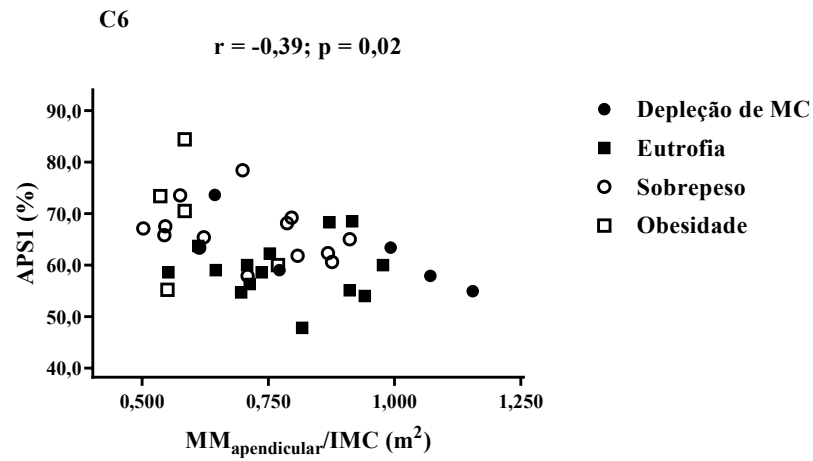
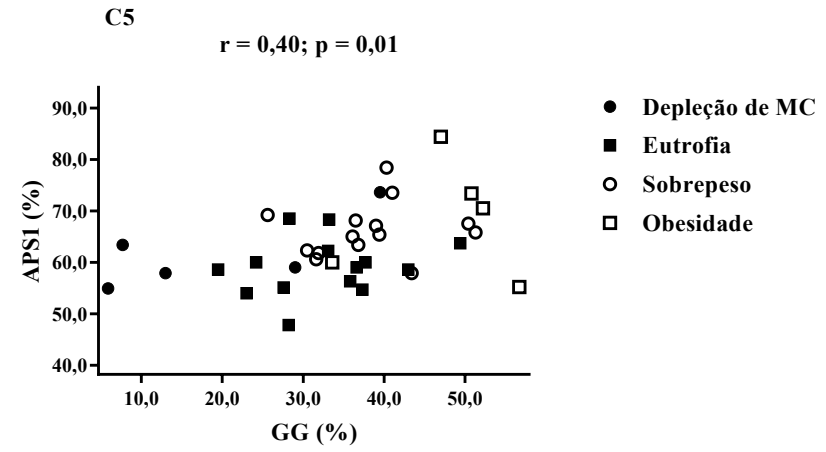
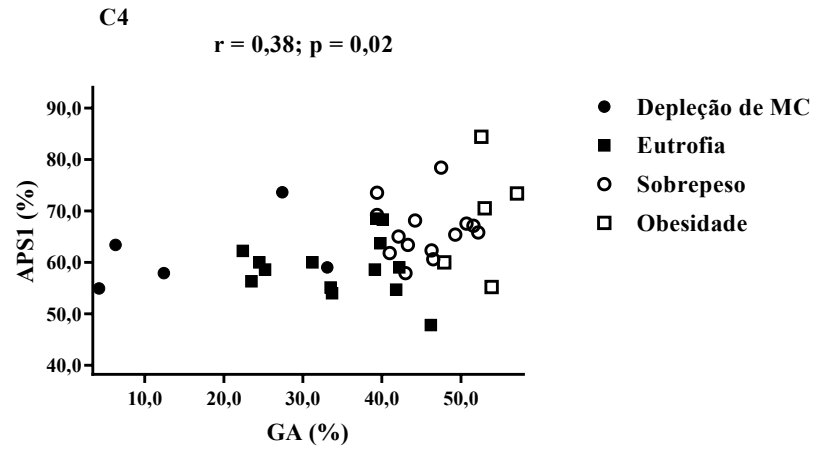


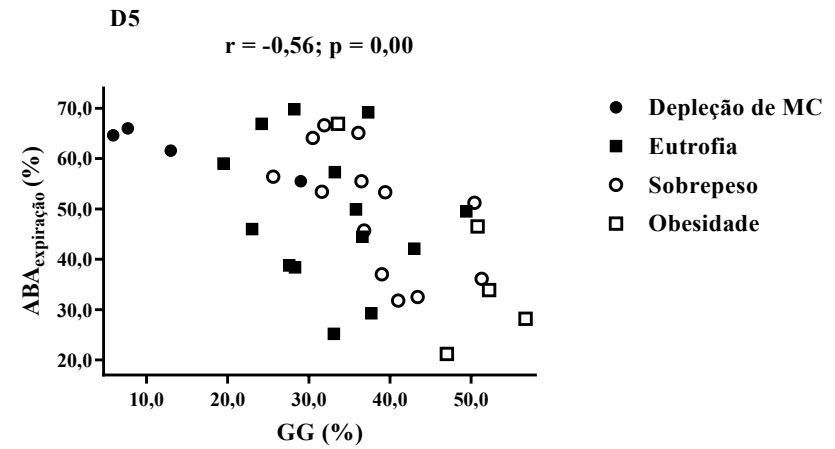
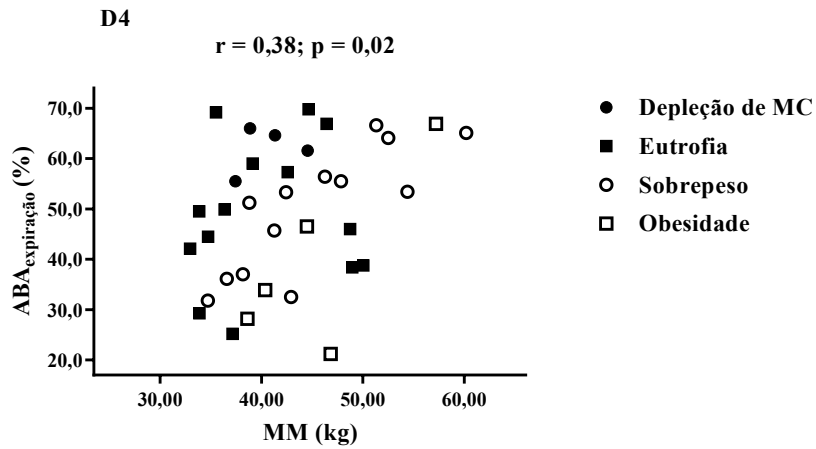
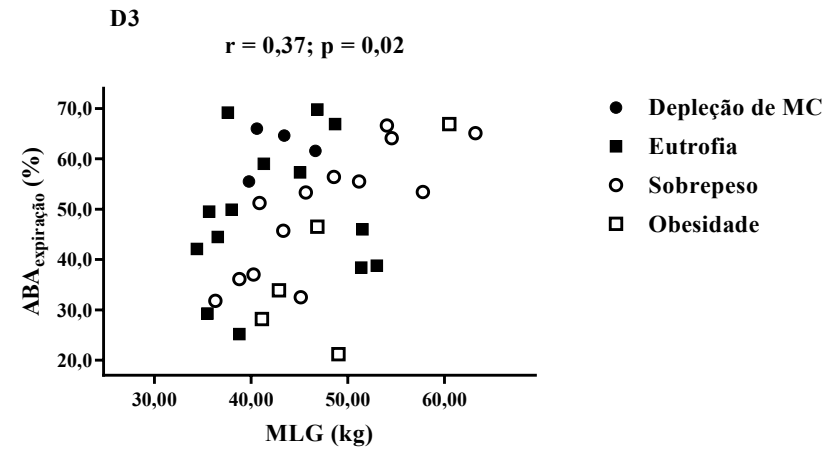
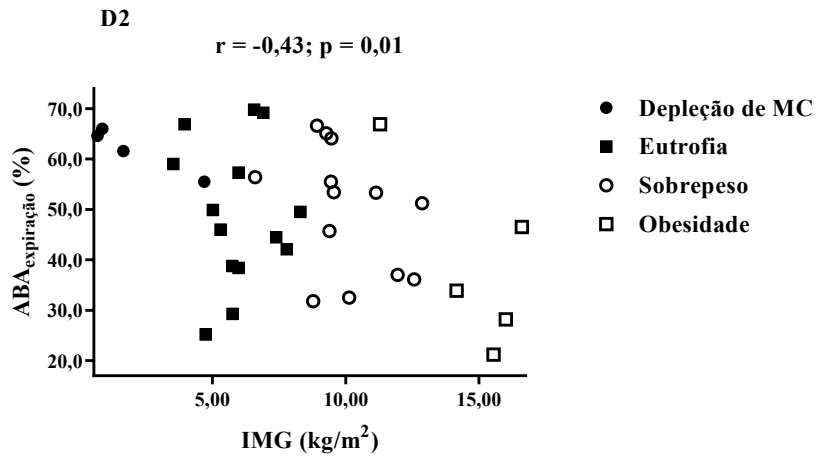
Figura 4 – Magnitude de associação entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

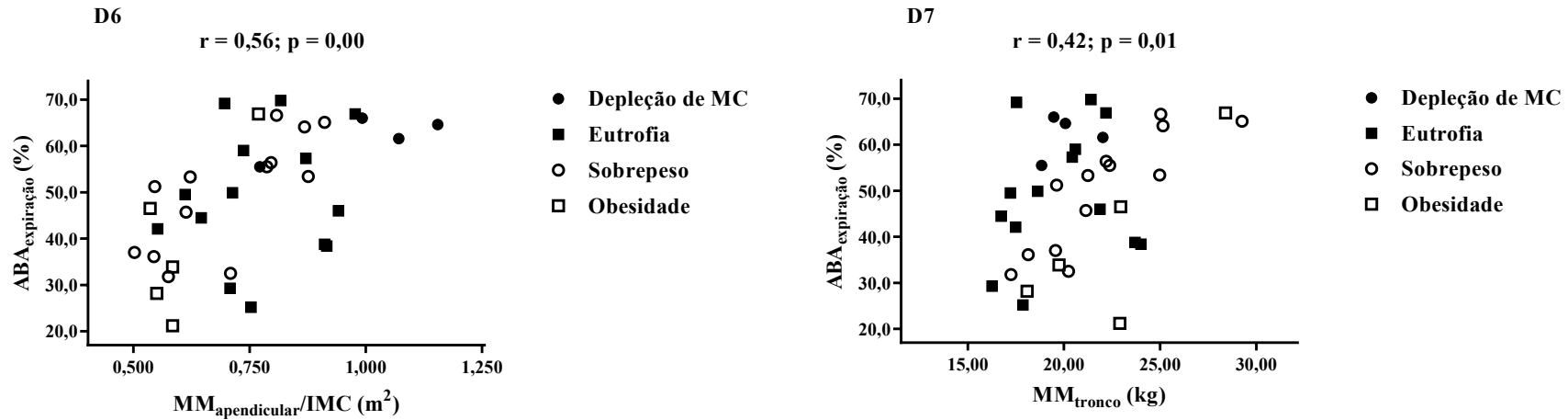






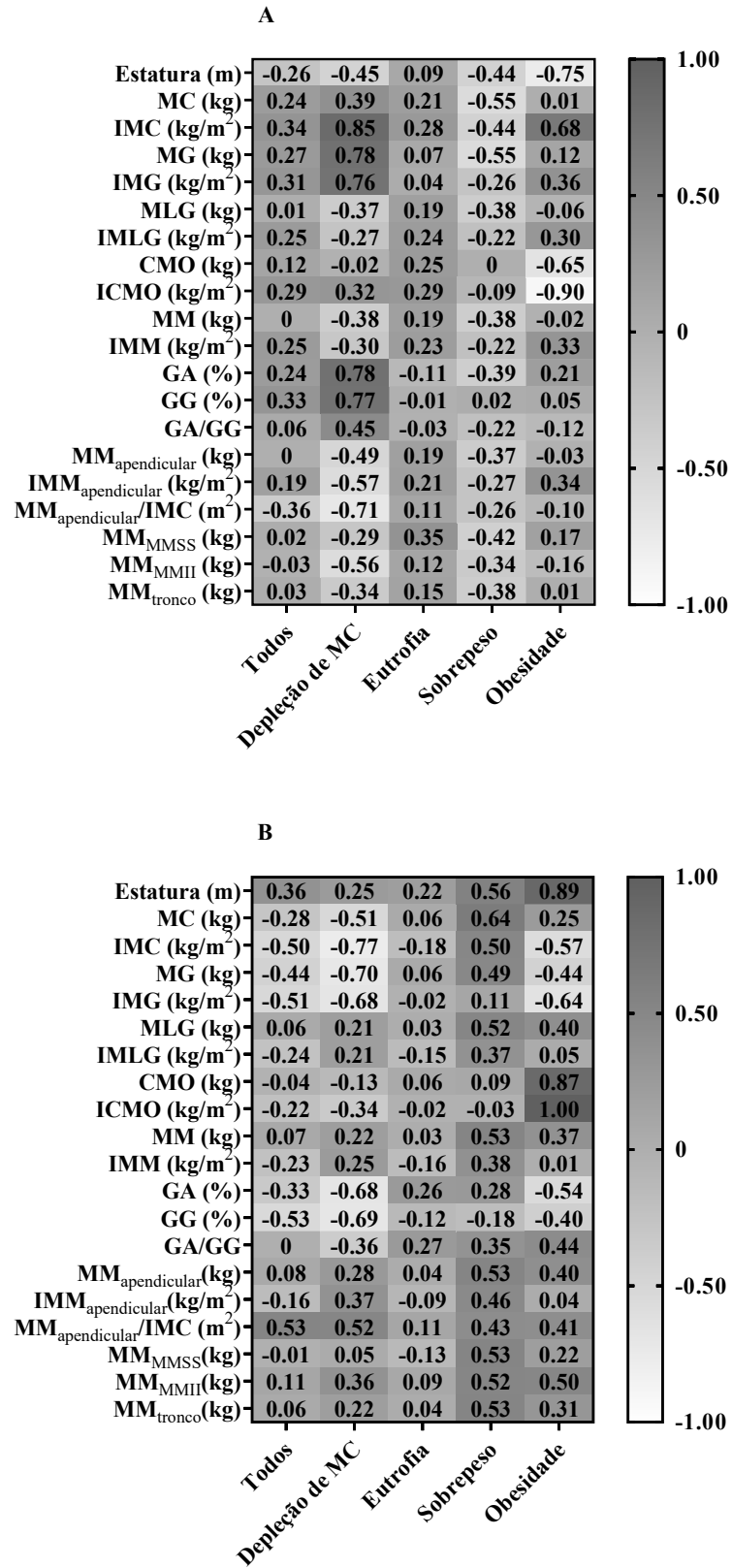




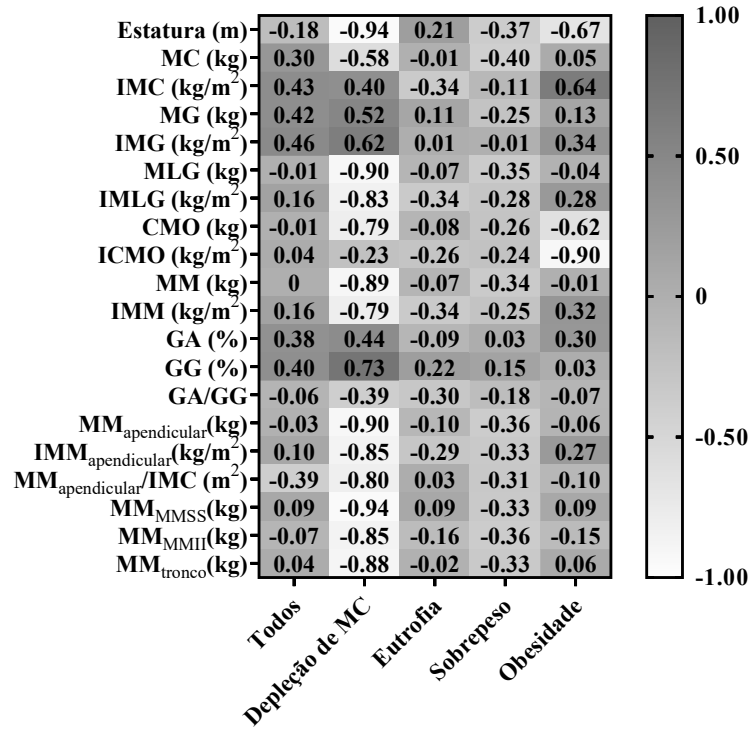


Scatter plots entre: A) P15 e 1) IMC, 2) GG, 3)  $MM_{apendicular}/IMC$ ; B)  $ABA_{inspiração}$  e 1) Estatura, 2) IMC, 3) MG, 4) IMG, 5) GG, 6)  $MM_{apendicular}/IMC$ ; C) APS1 e 1) IMC, 2) MG, 3) IMG, 4) GA, 5) GG, 6)  $MM_{apendicular}/IMC$ ; D)  $ABA_{expiração}$  e 1) Estatura, 2) IMG, 3) MLG, 4) MM, 5) GG, 6)  $MM_{apendicular}/IMC$ , 7)  $MM_{tronco}$ . P15: percentil 15 do histograma de densidade pulmonar; IMC: índice de massa corporal;  $MM_{apendicular}$ : massa magra apendicular;  $ABA_{inspiração}$ : área de baixa atenuação em inspiração  $\leq -950$  UH; MG: massa gorda; IMG: índice de massa gorda; GG: gordura ginoide; APS1: área da parede da via aérea do brônquio segmentar S1 direito; GA: gordura androide;  $ABA_{expiração}$ : área de baixa atenuação em expiração  $\leq -856$  UH; MLG: massa livre de gordura; MM: massa magra;  $MM_{tronco}$ : massa magra de tronco; MC: massa corporal; r: coeficiente de correlação; p: p valor.

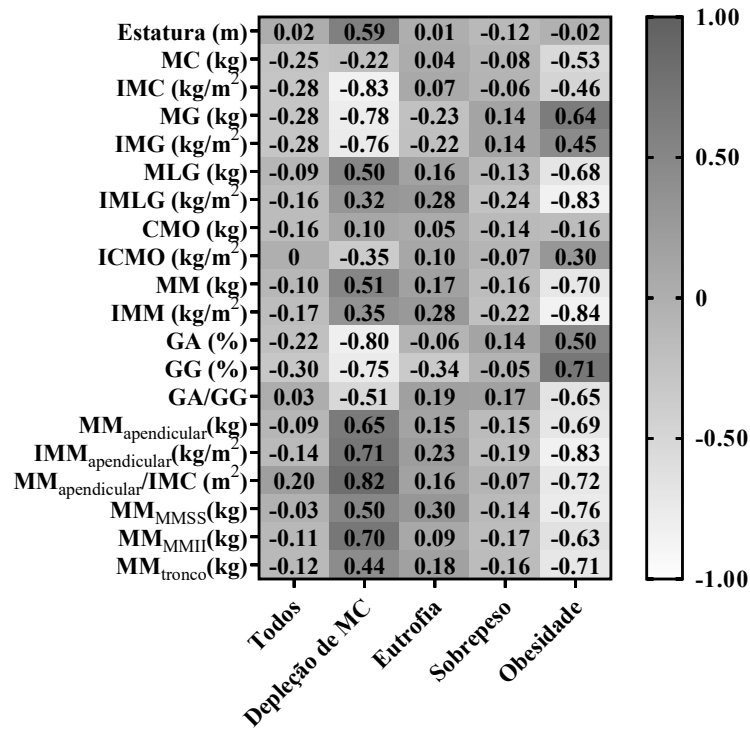
Figura 5 – Magnitude de associação entre parâmetros de estrutura pulmonar e parâmetros antropométricos e de composição corporal conforme a classificação de adequação de massa corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*



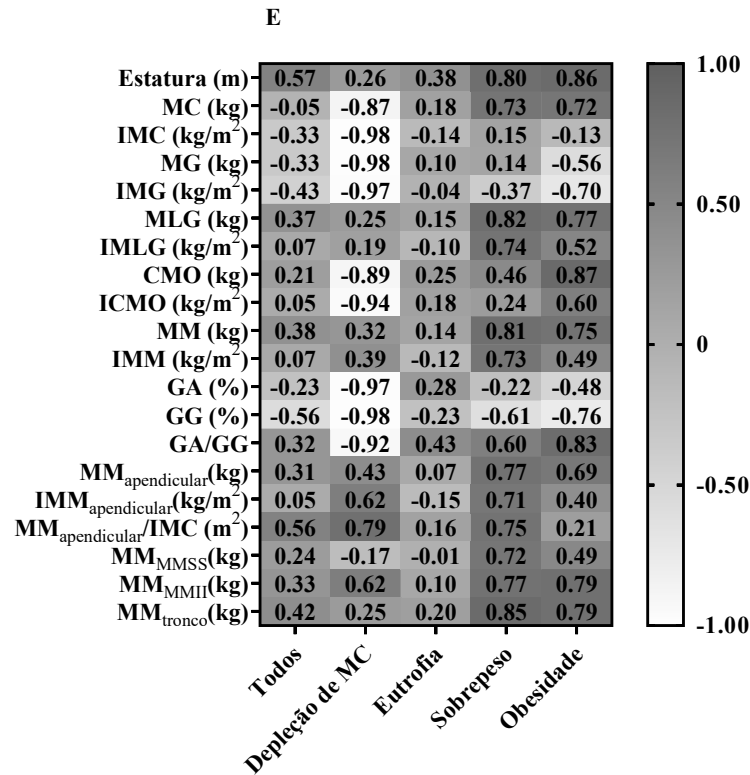
C



D

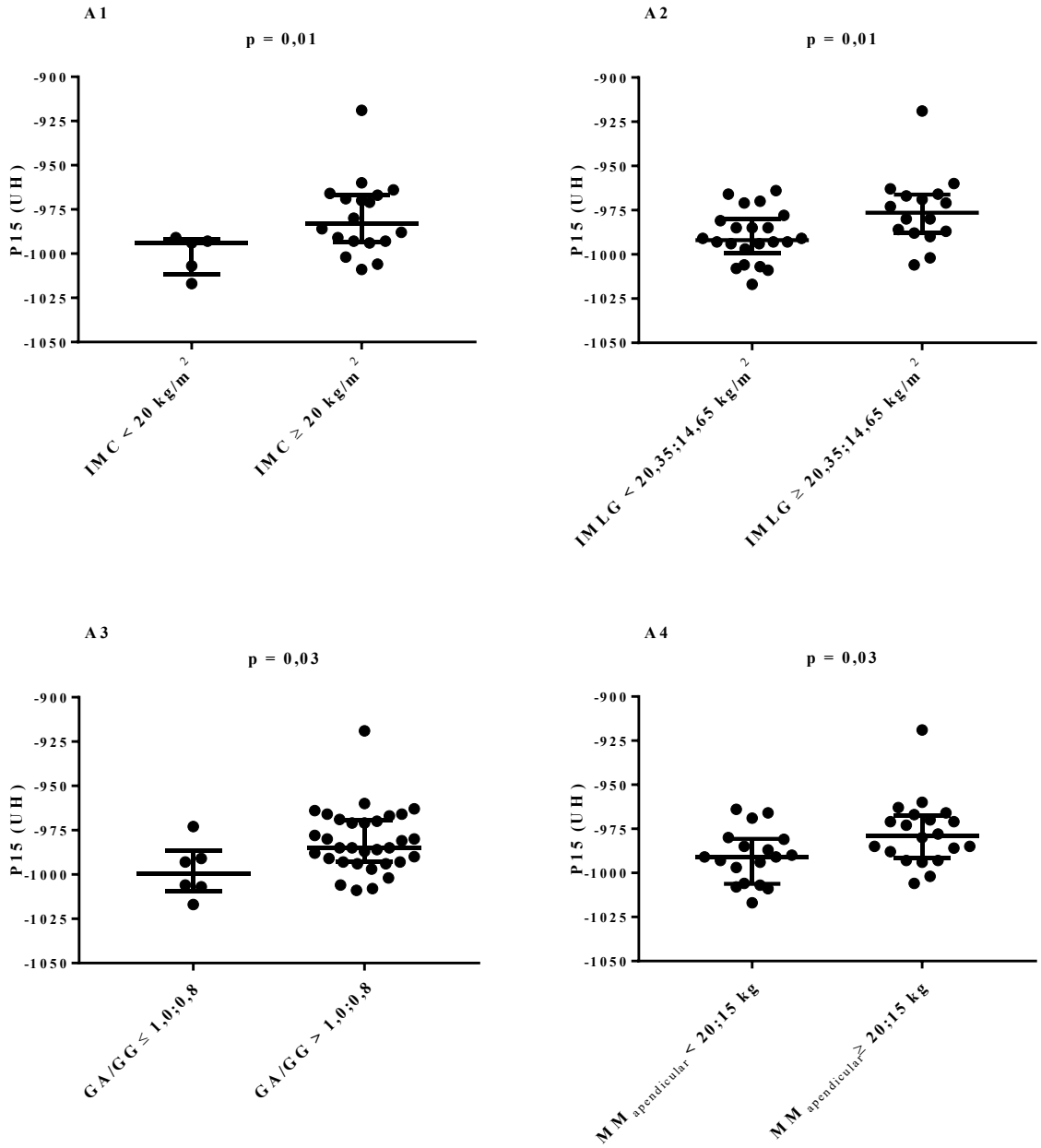


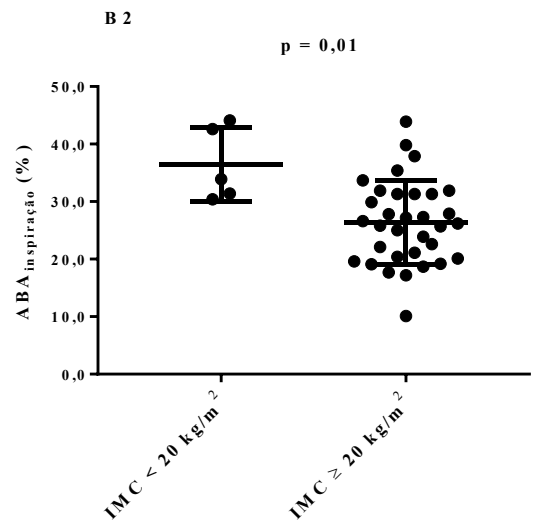
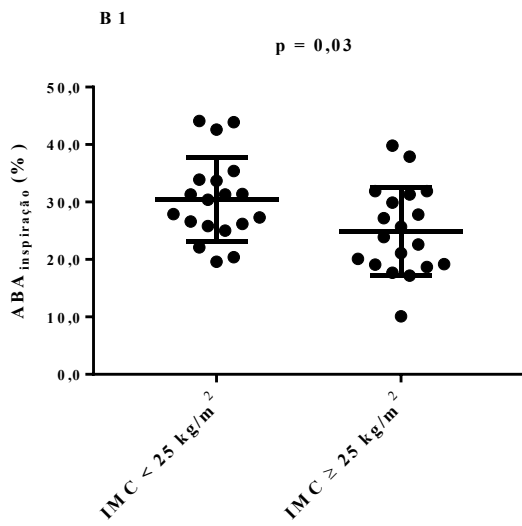
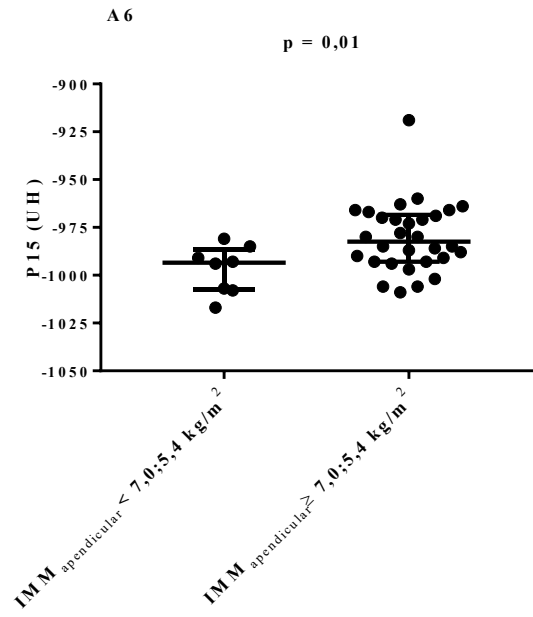
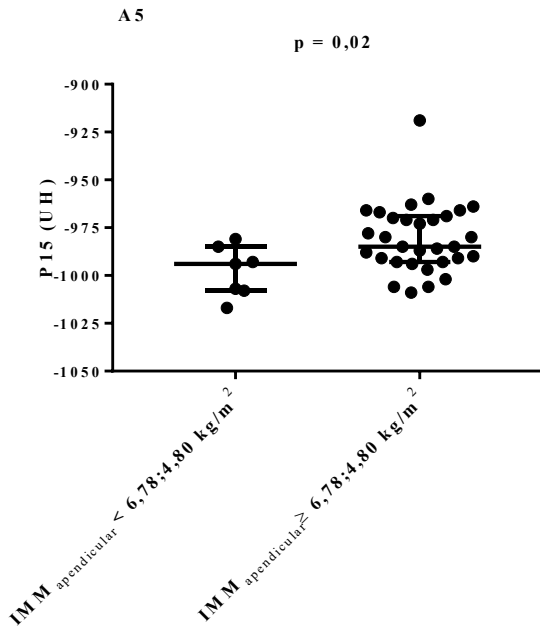


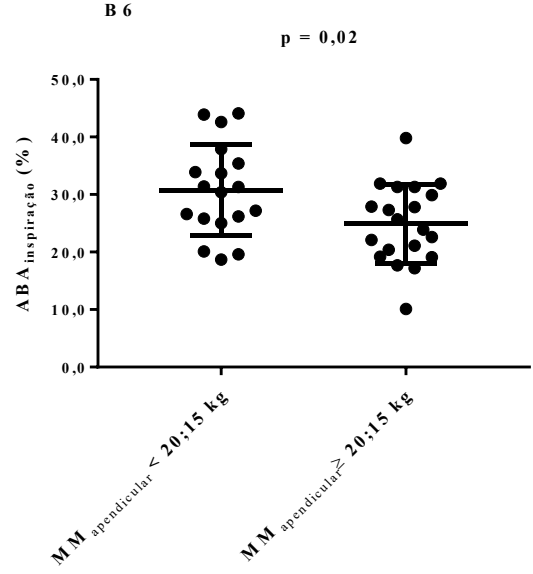
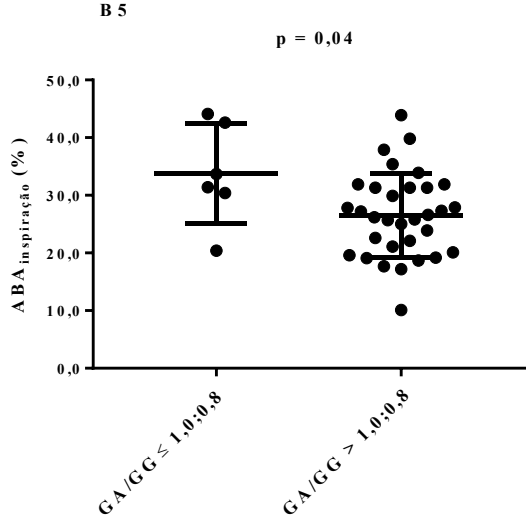
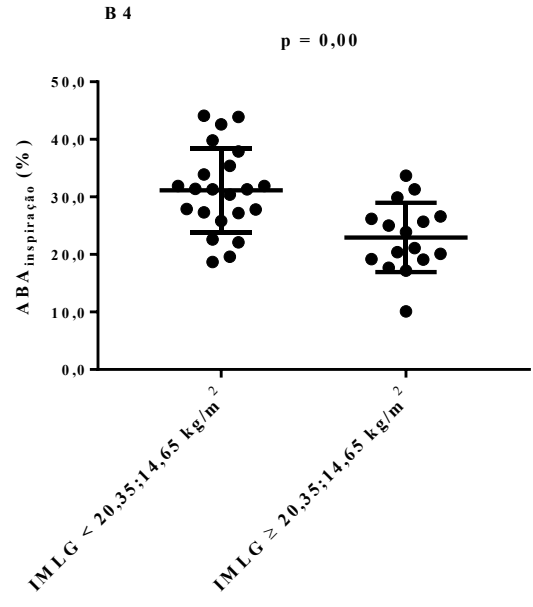
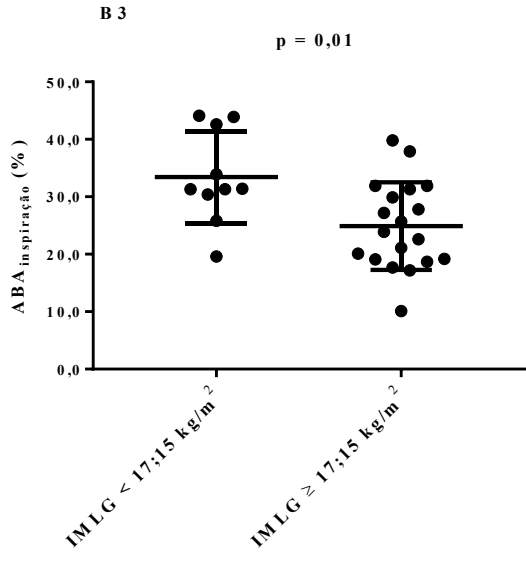


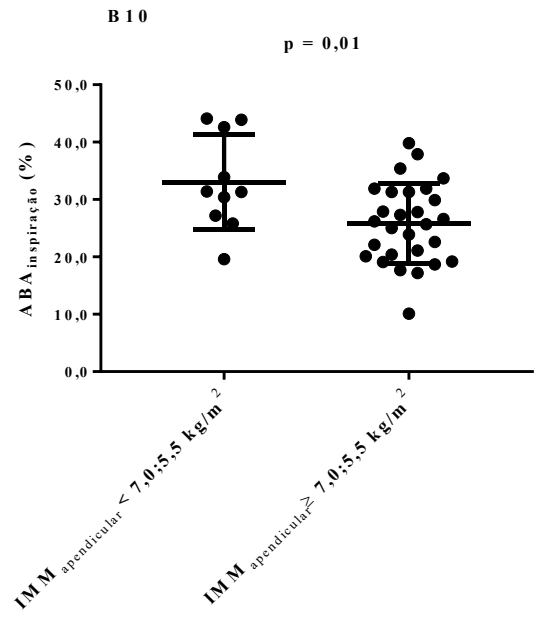
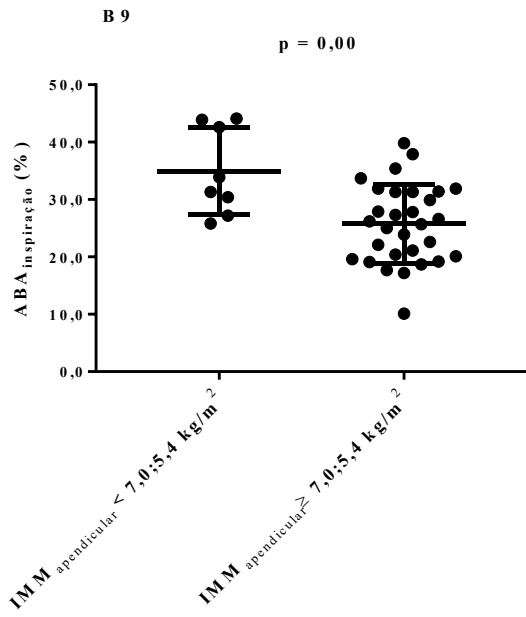
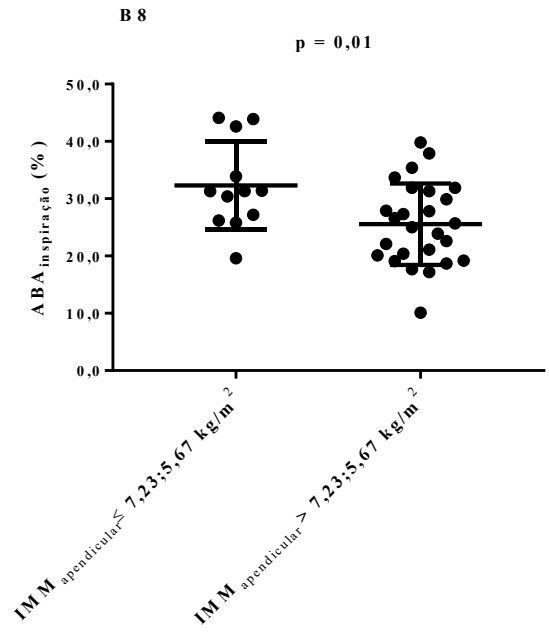
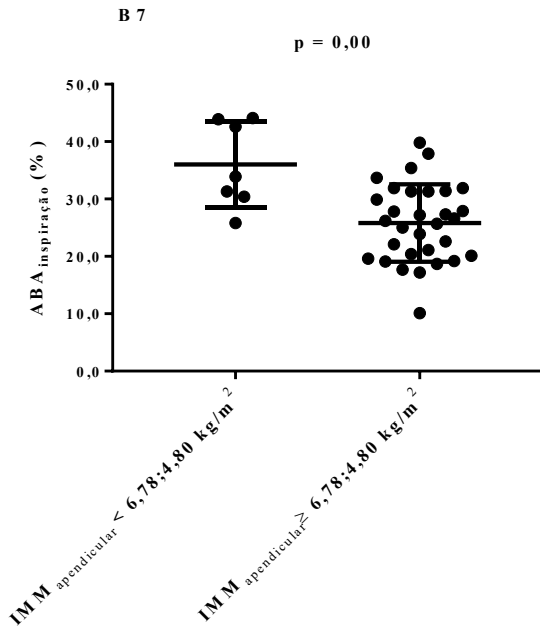
*Heat maps* para coeficientes de correlação (coloração mais clara para  $r = -1,00$  e coloração mais escura para  $r = 1,00$ , conforme barra lateral) entre parâmetros de estrutura pulmonar — A) P15, B) ABA<sub>inspiração</sub>, C) APS1, D) Pi10 e E) ABA<sub>expiração</sub> — e parâmetros antropométricos e de composição corporal (linhas) na amostra total e estratificada em classes de IMC (colunas). P15: percentil 15 do histograma de densidade pulmonar; ABA<sub>inspiração</sub>: área de baixa atenuação em inspiração  $\leq -950$  UH; APS1: área da parede da via aérea do brônquio segmentar S1 direito; Pi10: raiz quadrada da área da parede da via aérea no perímetro interno de 10 mm; ABA<sub>expiração</sub>: área de baixa atenuação em expiração  $\leq -856$  UH; MC: massa corporal; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; IMG: índice de massa gorda; MLG: massa livre de gordura; IMLG: índice de massa livre de gordura; CMO: conteúdo mineral ósseo; ICMO: índice de conteúdo mineral ósseo; MM: massa magra; IMM: índice de massa magra; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide; MM<sub>apendicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apendicular</sub>: índice de massa magra apendicular; MM<sub>MMSS</sub>: massa magra de membros superiores; MM<sub>MMII</sub>: massa magra de membros inferiores; MM<sub>tronco</sub>: massa magra de tronco.

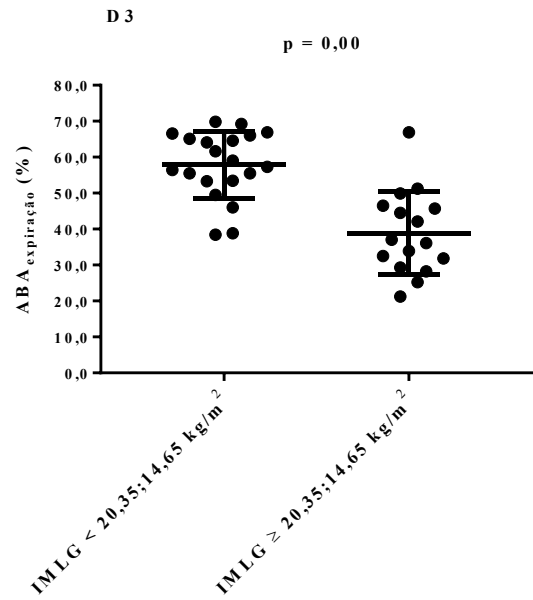
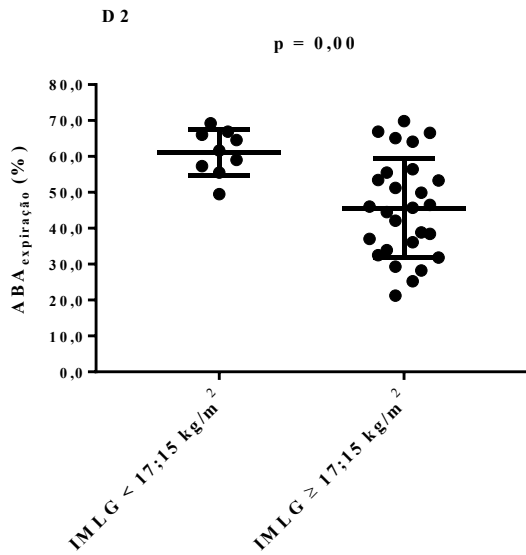
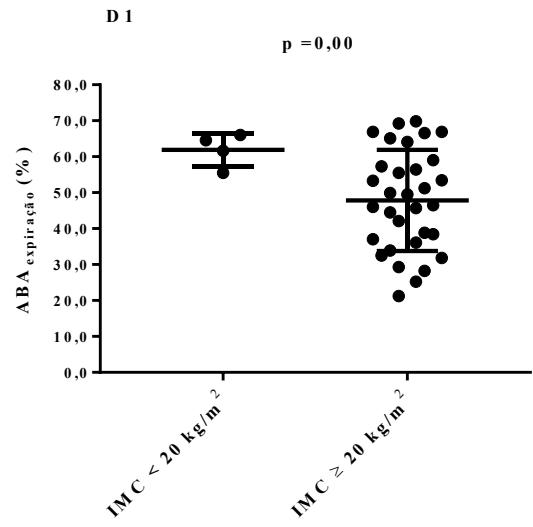
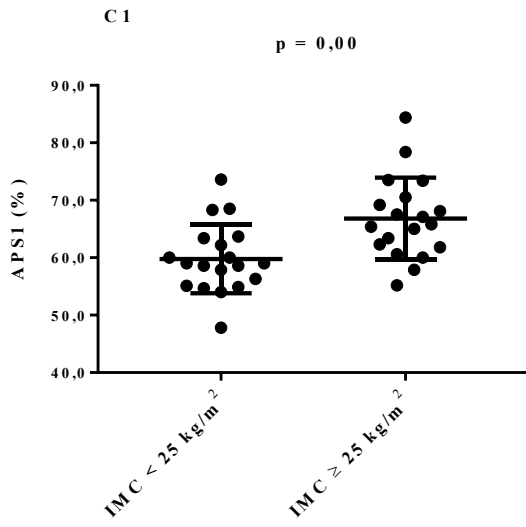
Figura 6 – Comparações de parâmetros de estrutura pulmonar em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

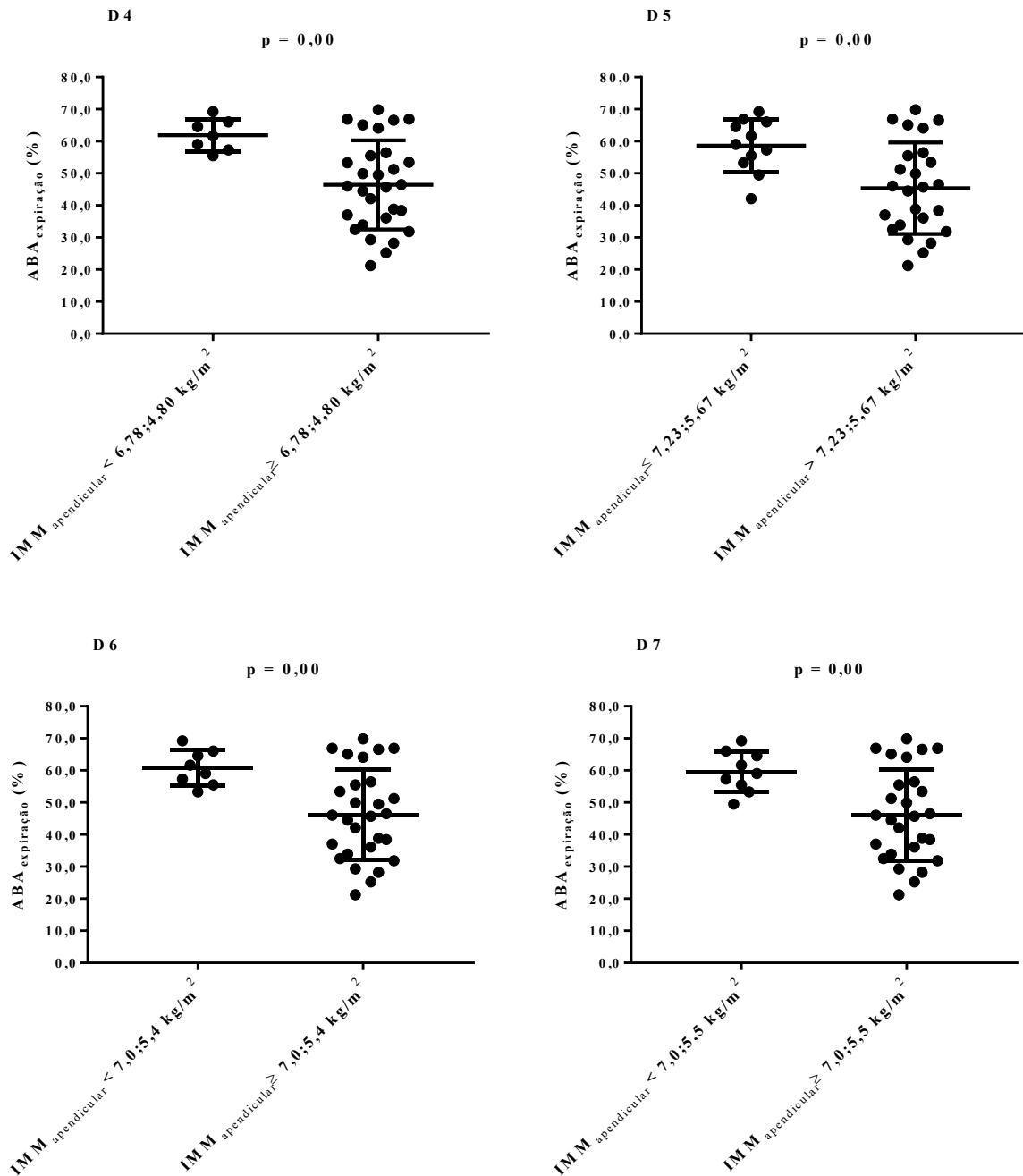








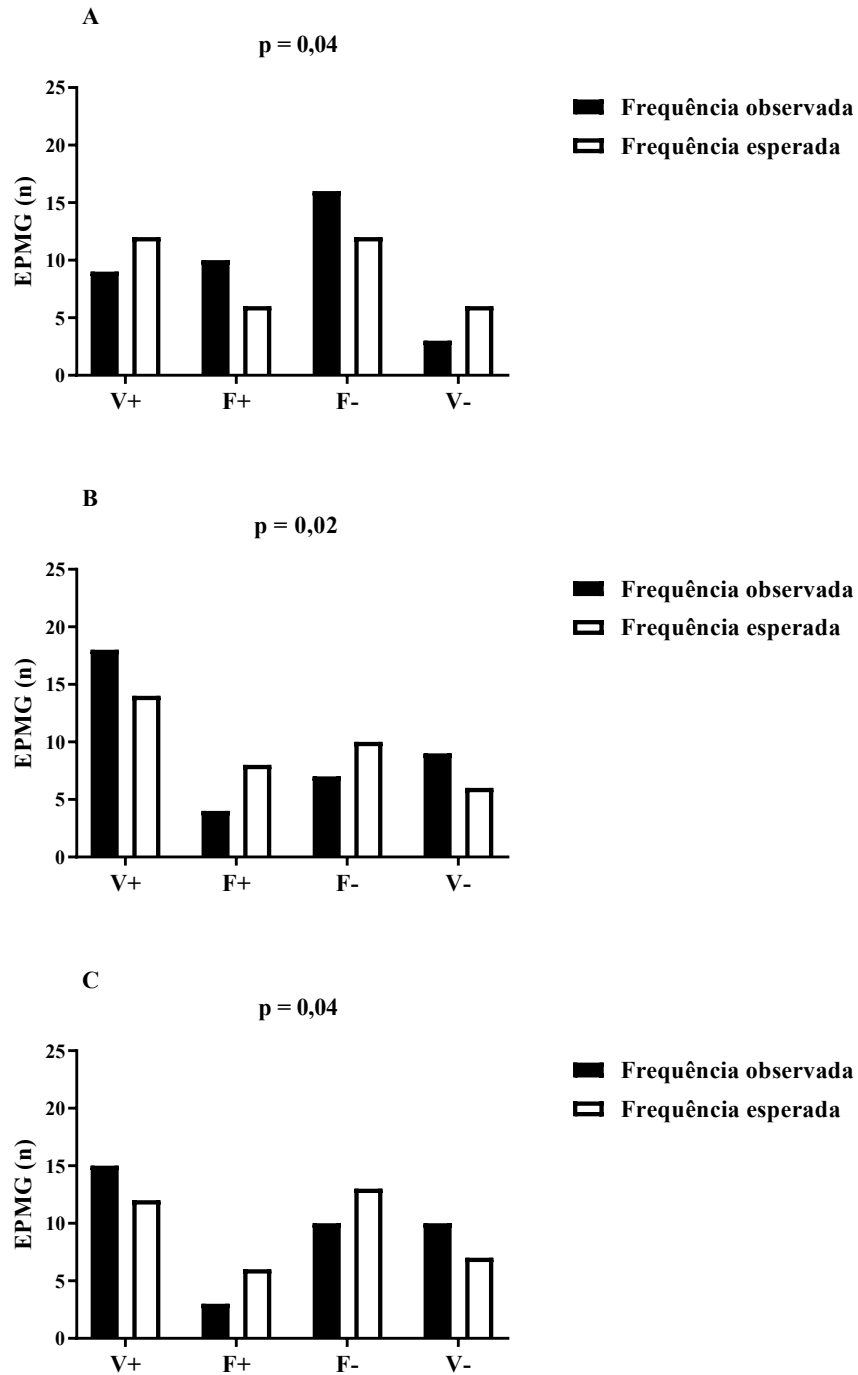




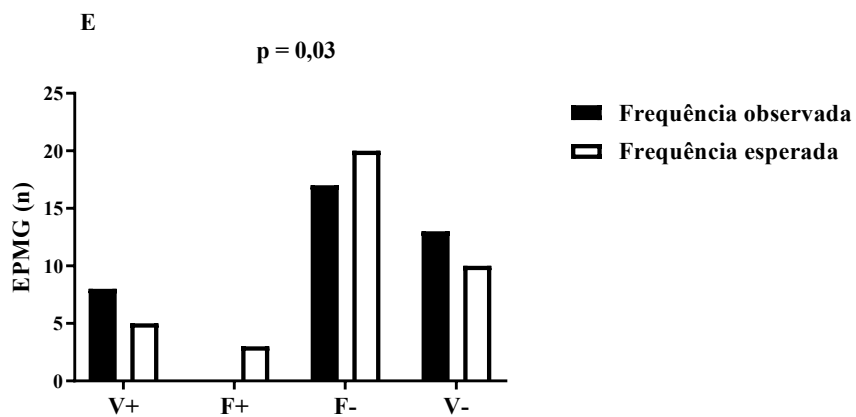
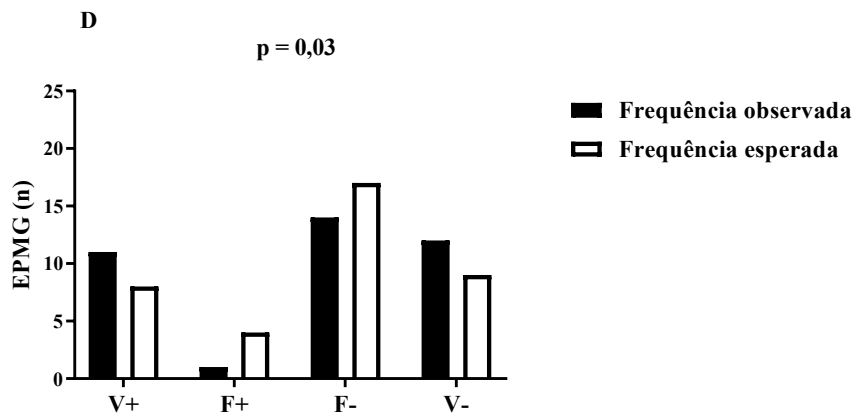
Gráficos de barras para medidas de tendência central (barras centrais) e dispersão (barras de erro) de: A) P15 em classes de 1) IMC(20), 2) IMLG(20,35;14,65), 3) GA/GG(1,0;0,8), 4)  $MM_{\text{apendicular}}$ (20;15), 5)

$IMM_{\text{apendicular}}$ (6,78;4,80), 6)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (7,0;5,4); B)  $ABA_{\text{inspiração}}$  em classes de 1) IMC(25), 2) IMC(20), 3) IMLG(17;15), 4) IMLG(20,35;14,65), 5) GA/GG(1,0;0,8), 6)  $MM_{\text{apendicular}}$ (20;15), 7)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (6,78;4,80), 8)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (7,23;5,67), 9)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (7,0;5,4), 10)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (7,0;5,5); C) APS1 em classes de IMC(25); D)  $ABA_{\text{expiração}}$  em classes de 1) IMC(20), 2) IMLG(17;15), 3) IMLG(20,35;14,65), 4)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (6,78;4,80), 5)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (7,23;5,67), 6)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (7,0;5,4), 7)  $IMM_{\text{apendicular}}$ (7,0;5,5). P15: percentil 15 do histograma de densidade pulmonar; IMC: índice de massa corporal; IMLG: índice de massa livre de gordura; GA: gordura androide; GG: gordura ginoide;  $MM_{\text{apendicular}}$ : massa magra apendicular;  $IMM_{\text{apendicular}}$ : índice de massa magra apendicular;  $ABA_{\text{inspiração}}$ : área de baixa atenuação em inspiração  $\leq -950$  unidades UH; APS1: área da parede da via aérea do brônquio segmentar S1 direito;  $ABA_{\text{expiração}}$ : área de baixa atenuação em expiração  $\leq -856$  UH; p: p valor.

Figura 7 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*

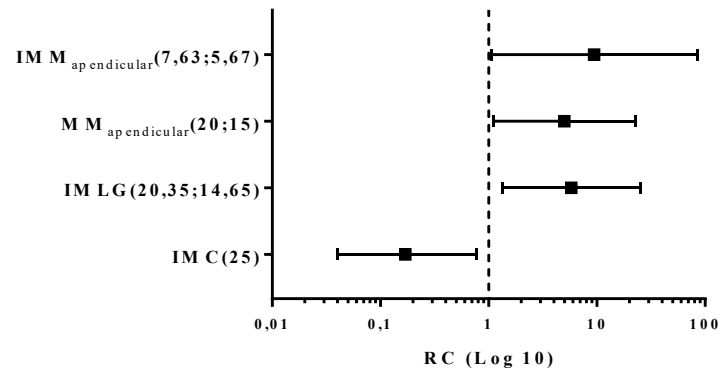






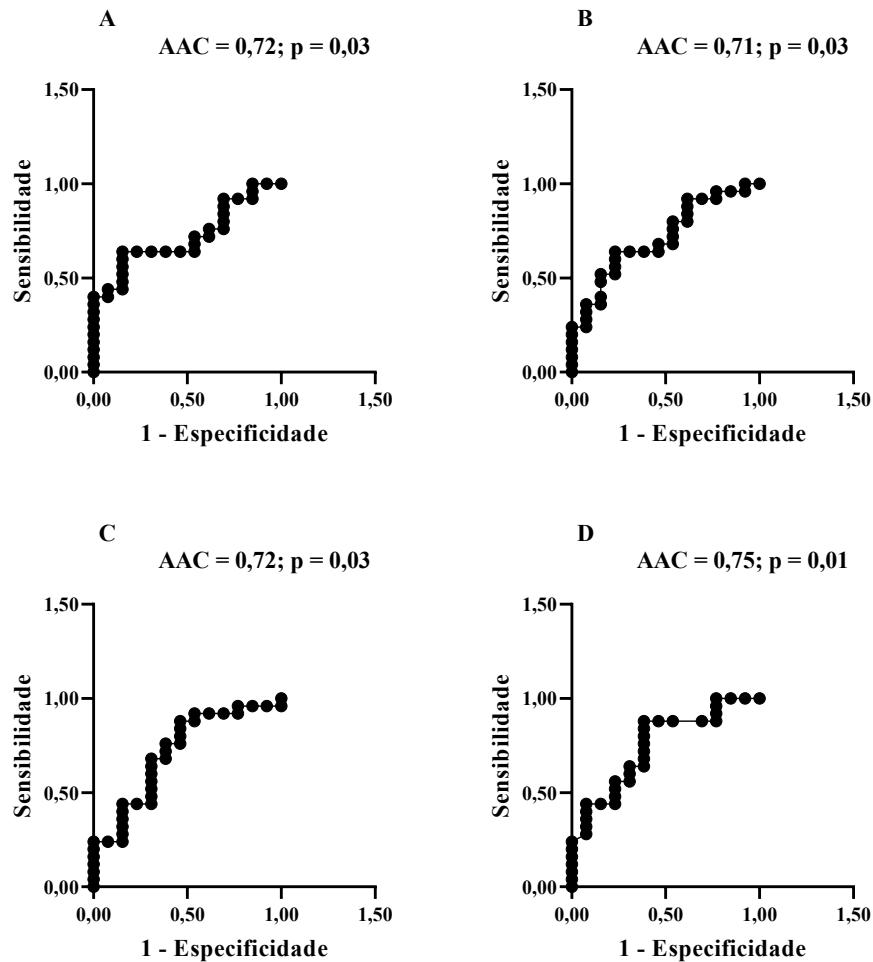
Gráficos de colunas para frequências observadas e esperadas na distribuição entre a classificação de EPMG conforme  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$  e as classificações de: A) sobrepeso/obesidade conforme IMC(25); B) depleção de MLG conforme IMLG(20,35;14,65); C) depleção de massa muscular conforme  $MM_{\text{apendicular}}(20;15)$ ; D) depleção de massa muscular conforme  $IMM_{\text{apendicular}}(7,23;5,67)$ ; E) depleção de massa muscular conforme  $IMM_{\text{apendicular}}(7,0;5,4)$ . EPMG: enfisema pulmonar mais grave;  $ABA_{\text{inspiração}}$ : área de baixa atenuação em inspiração  $\leq -950$  UH; IMC: índice de massa corporal; MLG: massa livre de gordura; IMLG: índice de massa livre de gordura;  $MM_{\text{apendicular}}$ : massa magra apendicular;  $IMM_{\text{apendicular}}$ : índice de massa magra apendicular; V+: verdadeiros positivos; F+: falsos positivos; F-: falsos negativos; V-: verdadeiros negativos; p: p valor.

Figura 8 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*



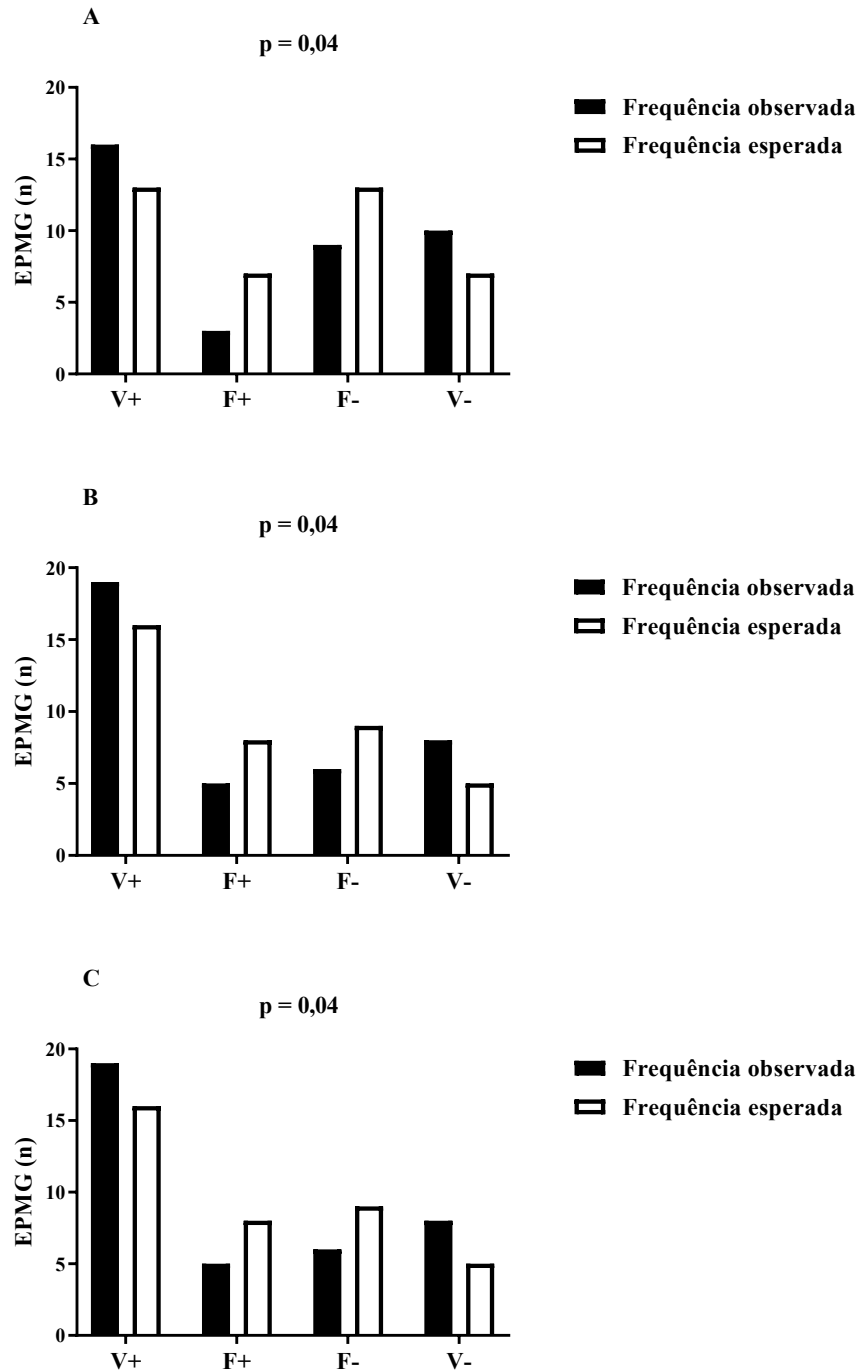
*Forest plot* para associações (quadrados = RC em escala logarítmica natural; linhas horizontais = IC95% em escala logarítmica natural) das classificações de sobrepeso/obesidade conforme IMC(25) (RC = 0,17 e IC95% = 0,04–0,78), depleção de MLG conforme IMLG(20,35;14,65) (RC = 5,79 e IC95% = 1,34–25,06), depleção de massa muscular conforme MM<sub>apedicular</sub>(20;15) (RC = 5,00 e IC95% = 1,10–22,82) e depleção de massa muscular conforme IMM<sub>apedicular</sub>(7,63;5,67) (RC = 9,43 e IC95% = 1,06–84,04) com a classificação de EPMG conforme ABA<sub>inspiração</sub>(25). RC: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; MLG: massa livre de gordura; IMLG: índice de massa livre de gordura; MM<sub>apedicular</sub>: massa magra apendicular; IMM<sub>apedicular</sub>: índice de massa magra apendicular; EPMG: enfisema pulmonar mais grave; ABA<sub>inspiração</sub>: área de baixa atenuação em inspiração  $\leq$  -950 UH.

Figura 9 – Precisão diagnóstica de parâmetros antropométricos e de composição corporal para enfisema pulmonar mais grave em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*



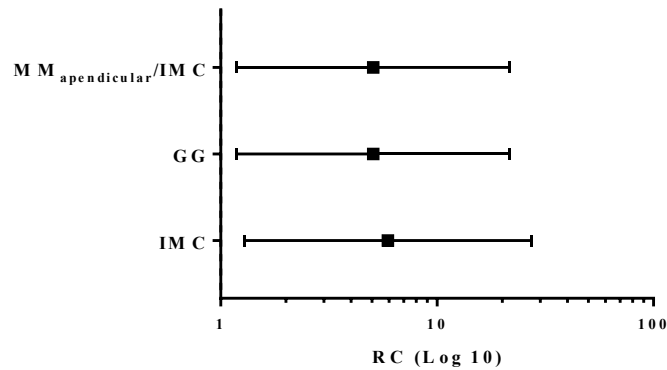
Curvas ROC de A) IMC, B) IMG, C) GG e D)  $MM_{\text{apendicular}}/IMC$  para a classificação de EPMG conforme  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$ . ROC: *receiver operating characteristic*; IMC: índice de massa corporal; IMG: índice de massa gorda; GG: gordura ginoide;  $MM_{\text{apendicular}}$ : massa magra apendicular; EPMG: enfisema pulmonar mais grave;  $ABA_{\text{inspiração}}$ : área de baixa atenuação em inspiração  $\leq -950$  UH; AAC: área abaixo da curva; p: p valor.

Figura 10 – Comparações entre a classificação de enfisema pulmonar mais grave e novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*



Gráficos de colunas para frequências observadas e esperadas na distribuição entre a classificação de EPMG conforme  $ABA_{\text{inspiração}}(25)$  e as novas classificações de: A) IMC; B) GG; C)  $MM_{\text{apedicular}}/IMC$ . EPMG: enfisema pulmonar mais grave;  $ABA_{\text{inspiração}}$ : área de baixa atenuação em inspiração  $\leq -950$  UH; IMC: índice de massa corporal; GG: gordura ginoide;  $MM_{\text{apedicular}}$ : massa magra apendicular; V+: verdadeiros positivos; F+: falsos positivos; F-: falsos negativos; V-: verdadeiros negativos; n: número de pacientes; p: p valor.

Figura 11 – Chance de enfisema pulmonar mais grave em novas classificações antropométricas e de composição corporal em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica acompanhados no *Follow-COPD Cohort Study*



*Forest plot* para associações (quadrados = RC em escala logarítmica natural; linhas horizontais = IC95% em escala logarítmica natural) das novas classificações de IMC (RC = 5,93 e IC95% = 1,29–27,28), GG (RC = 5,07 e IC95% = 1,19–21,51) e MM<sub>apedicular</sub>/IMC (RC = 5,07 e IC95% = 1,19–21,51) com a classificação de EPMG conforme ABA<sub>inspiração</sub>(25). RC: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; GG: gordura ginoide; MM<sub>apedicular</sub>: massa magra apendicular; EPMG: enfisema pulmonar mais grave; ABA<sub>inspiração</sub>: área de baixa atenuação em inspiração  $\leq$  -950 UH.

## ANEXO A — PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ESTUDO DE COORTE FOLLOW-COPD

**Pesquisador:** Rosemeri Maurici da Silva

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 85662718.5.0000.0121

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.657.440

##### **Apresentação do Projeto:**

"ESTUDO DE COORTE FOLLOW-COPD". Este estudo visa identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC. Pretende-se avaliar 100 participantes. A coleta presencial de dados ocorrerá semestralmente durante um ano nas dependências do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC).

##### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC.

Objetivo Secundário:

- Viabilizar estudos longitudinais e transversais por meio da avaliação de pacientes com DPOC em diferentes momentos;
- Descrever parâmetros sociodemográficos, de atenção à saúde, terapêuticos, sobre comorbidades, de função pulmonar e cardiovascular, de estruturas torácicas (parietais e viscerais), de estado ósseo/nutricional, laboratoriais, de estado de saúde e de performance e capacidade física de pacientes com DPOC em diferentes momentos de avaliação;
- Investigar a associação entre parâmetros de avaliação (sociodemográficos, de atenção à saúde, terapêuticos, sobre comorbidades, de função pulmonar e cardiovascular, de estruturas torácicas (parietais e viscerais), de estado ósseo/nutricional, laboratoriais, de estado de saúde e de

<b>Endereço:</b> Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
<b>Bairro:</b> Trindade <b>CEP:</b> 88.040-400
<b>UF:</b> SC <b>Município:</b> FLORIANOPOLIS
<b>Telefone:</b> (48)3721-6094 <b>E-mail:</b> cep.propesq@contato.ufsc.br

Continuação do Parecer: 2.657.440

performance e capacidade física de pacientes com DPOC em diferentes momentos de avaliação) e a progressão da doença (deterioração do estado de saúde, de performance e capacidade física, do estado ósseo/ nutricional e da função pulmonar, frequência e gravidade de exacerbações da DPOC, desenvolvimento de comorbidades, mortalidade) em pacientes com DPOC;

- Investigar a associação entre subgrupos homogêneos de pacientes com DPOC e a progressão da doença (deterioração do estado de saúde, de performance e capacidade física, do estado ósseo/ nutricional e da função pulmonar, frequência e gravidade de exacerbações da DPOC, desenvolvimento de comorbidades, mortalidade).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Os riscos desta pesquisa são considerados baixos. É possível que o(a) participante sinta algum desconforto durante as avaliações, como dispneia, tosse, cansaço, tontura ou dor. Todas as avaliações, entretanto, serão realizadas nas dependências da UFSC (que apresenta suporte para atendimento de emergência, em caso de necessidade), acompanhadas por profissionais da saúde e supervisionadas por pneumologista. Os riscos dessas avaliações, portanto, não irão além daqueles relativos a uma consulta médica ou à realização de exames de rotina em Pneumologia.

**Benefícios:**

Os participantes serão beneficiados com o acesso aos resultados das avaliações e o agendamento de três consultas médicas com pneumologista. A partir dos dados coletados por meio das avaliações do estudo, os profissionais da saúde poderão analisar a gravidade da doença e sua evolução. Em caso de necessidade, conforme avaliação clínica, os participantes receberão suporte para agendamento de outras consultas médicas com pneumologista, encaminhamento para outras especialidades e solicitação de outros exames durante o período de um ano.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata o presente de um projeto de pesquisa do CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS, coordenado pela Profa. Dra. Rosemeri Maurici da Silva cujo principal objetivo é Identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC. Grandes estudos observacionais que abordam a heterogeneidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estão sendo conduzidos e/ ou analisados no hemisfério norte, mas não no hemisfério sul. Considerando a influência do ambiente sobre os fenótipos, este estudo visa identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com DPOC. Pretende-se avaliar 100 participantes. A coleta presencial

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.657.440

de dados ocorrerá semestralmente durante um ano nas dependências do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC). Estão previstas: visita inicial, visita após seis meses e, visita após um ano. Por mais quatro anos após o término da mesma, os participantes continuarão sendo acompanhados por telefone para monitoramento em entrevistas semestrais. Durante os cinco anos do estudo, os prontuários do HU/UFSC também serão consultados para coleta de dados. O estudo tem relevância científica, a documentação está completa e o TCLE apresentado atende a todas as exigências da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Assim, recomendamos a sua aprovação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

- 1) PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO;
- 2) Declaração do HU;
- 3) TCLE;
- 4) PROJETO;
- 5) Folha de Rosto.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram detectadas pendências ou inadequações neste projeto.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1094040.pdf	27/04/2018 14:46:58		Aceito
Outros	RESPOSTA_PARECER.docx	27/04/2018 14:46:33	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPOSTA.docx	27/04/2018 14:45:47	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	16/03/2018 12:32:55	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.657.440

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	16/03/2018 12:29:49	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	16/03/2018 12:26:23	Rosemeri Maurici da Silva	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

FLORIANOPOLIS, 16 de Maio de 2018

---

**Assinado por:**  
**Maria Luiza Bazzo**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-400  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

## ANEXO B — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - CCS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS - PPGCM

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), em uma pesquisa intitulada “Estudo de coorte *Follow-COPD*”. Esta pesquisa tem como objetivo identificar subgrupos homogêneos em brasileiros com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).

No período de um ano, avaliações do estudo serão conduzidas nas dependências do Hospital Universitário Professor Polydoro Ermani de São Thiago (HU/UFSC). Serão realizados exames para avaliação de função pulmonar e cardiovascular, exames para avaliação de estruturas torácicas, exames para avaliação de estado ósseo/ nutricional, exame para avaliação de alergia, exames de sangue de rotina e testes para avaliação de capacidade e performance física. Também serão aplicados questionários, escalas e testes para avaliação do estado de saúde e realizadas consultas médicas. Ao ingressar no estudo, o(a) senhor(a) receberá uma caderneta e um medidor portátil de pico de fluxo expiratório (PFE) para registro domiciliar diário de sinais e sintomas, medicamentos administrados e também do PFE durante um mês. Além disso, por mais quatro anos, dados clínicos continuarão sendo coletados por meio de entrevistas telefônicas semestrais com o(a) senhor(a) e/ ou com seus familiares. Durante todo o período do estudo, dados clínicos serão coletados em consultas ao seu prontuário médico do HU/UFSC.

Os benefícios e as vantagens em participar desta pesquisa serão que, com os dados coletados por meio das avaliações do estudo, os profissionais da saúde poderão analisar a gravidade da doença e sua evolução. O(A) senhor(a) terá acesso a resultados das avaliações e receberá três consultas médicas realizadas ou supervisionadas por pneumologista. Em caso de necessidade, conforme análise clínica, o(a) senhor(a) receberá suporte para agendamento de outras consultas médicas com pneumologista, encaminhamento para outras especialidades e solicitação de outros exames durante o período de um ano. É possível que o(a) senhor(a) sinta algum desconforto durante as avaliações, como falta de ar, tosse, cansaço, tontura ou dor. Todas as avaliações, entretanto, serão realizadas nas dependências do HU/UFSC (que apresenta suporte para atendimento de emergência, em caso de necessidade), acompanhadas por profissionais da

saúde e supervisionadas por pneumologista. Os riscos dessas avaliações não irão além daqueles relativos a uma consulta médica ou à realização de exames de rotina em Pneumologia.

Os pesquisadores que acompanharão as avaliações do estudo serão os estudantes Adriana Ferraz Martins (médica cardiologista), Alexânia de Rê (fisioterapeuta), Ana Paula Adriano Queiroz (fisioterapeuta), André Luciano Manoel (médico), Fernanda Rodrigues Fonseca (fisioterapeuta e nutricionista) e Milene Caroline Koch (médica radiologista), além da professora responsável e médica pneumologista Rosemeri Maurici da Silva.

Esta pesquisa está pautada na Resolução CNS N° 466/2012, segundo o Conselho Nacional de Saúde (CNS). Durante todo o período do estudo, os participantes terão direito a esclarecimento de dúvidas, bastando para isso entrar em contato com os pesquisadores ou com o Conselho de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH). Os convidados terão garantido seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão a qualquer momento, sem nenhum tipo de penalização por sua decisão. Não estão previstas despesas nesta pesquisa. Entretanto, caso o(a) senhor(a) tenha algum gasto comprovado em decorrência do estudo, garantimos que será ressarcido(a) conforme prevê a Resolução CNS N° 466/12. Os riscos inerentes a esta pesquisa não preveem nenhum prejuízo aos participantes. Entretanto, caso o(a) senhor(a) venha a sofrer algum dano comprovadamente em função do estudo, será indenizado(a) de acordo com a Resolução CNS N° 466/12. As informações desta pesquisa serão confidenciais, sendo divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos participantes (a não ser entre os pesquisadores) e sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Os pesquisadores declaram que cumprirão a Resolução CNS N° 466/12 em todas as suas exigências.

Agradecemos a sua participação e colaboração.

Profª. Dra. Rosemeri Maurici da Silva (e-mail: [rosemaurici@gmail.com](mailto:rosemaurici@gmail.com)), Adriana Ferraz Martins, Alexânia de Rê, Ana Paula Adriano Queiroz, André Luciano Manoel, Fernanda Rodrigues Fonseca e Milene Caroline Koch.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), HU/UFSC, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina (SC) – CEP 88040-970.

Telefones: +55 (48) 3721-9014; +55 (48) 98805-4510.

Se o(a) senhor(a) tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética desta pesquisa, entre em contato com o CEPESH da UFSC.

Endereço: Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Prédio da Reitoria II, 4º andar, sala 401, Trindade, Florianópolis, SC.

Telefone: +55 (48) 3721-6094.

#### CONSENTIMENTO EM PARTICIPAR

Declaro que fui informado(a) sobre todos os procedimentos da pesquisa, que recebi de forma clara e objetiva todas as explicações pertinentes ao estudo e que todos os meus dados coletados serão sigilosos. Eu compreendo que, nesta pesquisa, as avaliações serão feitas em mim. Tive tempo para tomar a decisão, bem como chance de fazer questionamentos sobre o estudo. Minhas dúvidas foram esclarecidas. Estou ciente de que posso interromper a participação no estudo em qualquer momento.

Nome do(a) participante por extenso:

---

Assinatura do(a) participante:

---

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Assinatura do(a) Pesquisador(a):

---

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nota: O presente Termo terá duas vias, uma ficará à guarda dos pesquisadores e a outra via será da posse do(a) próprio(a) participante da pesquisa.

**ANEXO C — ESCALA MEDICAL RESEARCH COUNCIL MODIFICADA**

0	Tenho falta de ar apenas quando faço esforço físico
1	Tenho falta de ar quando ando apressado mesmo no plano ou quando subo um pequeno morro
2	No plano ando mais devagar que pessoas da minha idade porque sinto falta de ar ou tenho que parar para respirar quando ando no meu ritmo
3	Paro para respirar depois que ando cerca de noventa metros ou depois de poucos minutos no plano
4	A minha falta de ar não permite sair de casa ou sinto falta de ar ao me vestir ou me despir

## ANEXO D — COPD ASSESSMENT TEST

O seu nome:

Data de hoje:



### Como está a sua DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica)? Faça o Teste de Avaliação da DPOC (COPD Assessment Test™ – CAT)

Este questionário irá ajudá-lo e ao seu profissional de saúde a medir o impacto que a DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica) causa no seu bem estar e no seu dia a dia. As suas respostas e a pontuação do teste podem ser utilizadas por você e pelo seu profissional de saúde para ajudar a melhorar o controle da sua DPOC e a obter o máximo benefício do tratamento.

Para cada um dos itens a seguir, assinale com um (X) o quadrado que melhor o descreve presentemente. Certifique-se de selecionar apenas uma resposta para cada pergunta.

Por exemplo: Estou muito feliz  0  1  2  3  4  5 Estou muito triste

		PONTUAÇÃO
Nunca tenho tosse	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tenho tosse o tempo todo
Não tenho nenhum catarro (secreção) no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	O meu peito está cheio de catarro (secreção)
Não sinto nenhuma pressão no peito	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto uma grande pressão no peito
Não sinto falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto bastante falta de ar quando subo uma ladeira ou um andar de escada
Não sinto nenhuma limitação nas minhas atividades em casa	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Sinto-me muito limitado nas minhas atividades em casa
Sinto-me confiante para sair de casa, apesar da minha doença pulmonar	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não me sinto nada confiante para sair de casa, por causa da minha doença pulmonar
Durmo profundamente	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não durmo profundamente devido à minha doença pulmonar
Tenho muita energia (disposição)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Não tenho nenhuma energia (disposição)
		<b>PONTUAÇÃO TOTAL</b>

O logo COPD Assessment Test e CAT é uma marca registrada do grupo de empresas GlaxoSmithKline  
© 2009 do grupo de empresas GlaxoSmithKline. Todos os direitos reservados.  
Last Updated: February 23, 2012